

【循证研究】

局部应用他克莫司治疗糜烂型口腔扁平苔藓的Meta分析

路华林, 路月亭, 邓倩澜, 许彦枝, 刘铁军*

河北医科大学第四医院 口腔科, 河北 石家庄 050011

摘要: 目的 系统的评价外用他克莫司(软膏或漱口水)治疗糜烂型口腔扁平苔藓的有效性和安全性。方法 计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、OVID、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,检索年限均为数据库建库至2019年12月,搜索他克莫司(软膏或漱口水)与皮质类固醇药物(对照药)比较治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床随机对照试验(RCTs),采用Stata14.2软件进行Meta分析。结果 共纳入23个RCTs、共1269例患者。Meta-分析结果显示:与对照组比较治疗组有效率($RR=1.11$, $95\%CI=1.02\sim1.22$, $P=0.022$)及安全性($RR=0.62$, $95\%CI=0.44\sim0.88$, $P=0.007$)均有统计学差异($P<0.05$),其中0.03%他克莫司比0.1%他克莫司更安全。结论 治疗糜烂型口腔扁平苔藓,他克莫司较皮质类固醇药物的安全性更好,不良反应更低。

关键词: 他克莫司; 口腔扁平苔藓; 皮质类固醇; 有效性; 安全性; Meta-分析

中图分类号: R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2291-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.027

Meta-analysis of topical tacrolimus in treatment of erosive oral lichen planus

LU Hualin, LU Yueting, DENG Qianlan, XU Yanzhi, LIU Tiejun

Department of Stomatology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of topical tacrolimus (ointment or mouthwash) in the treatment of erosive oral lichen planus. **Methods** The databases PubMed, EMbase, the Cochrane Library, OVID, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data were searched for controlled trials (RCTs) of tacrolimus (ointment or mouthwash) compared with corticosteroid drug (placebo) in the treatment of erosive oral lichen planus, from database building to December 2019. Meta-analysis was performed using Stata14.2 software. **Results** A total of 23 RCTs with 1269 patients were included. Meta-analysis results showed that compared with the control group, the effective rate ($RR = 1.11$, $95\%CI = 1.02 - 1.22$, $P = 0.022$) and safety ($RR = 0.62$, $95\%CI = 0.44 - 0.88$, $P = 0.007$) of the treatment group were statistically significant differences ($P < 0.05$), and the 0.03% concentration was safer than the 0.1% concentration. **Conclusion** Tacrolimus is safer and has fewer adverse reactions than corticosteroid in the treatment of erosive oral lichen planus.

Key words: tacrolimus; oral lichen planus; corticosteroids; efficacy; safety; Meta-analysis

口腔扁平苔藓(oral lichen planus)是一种常见的口腔黏膜慢性炎症性疾病,由于长期糜烂病损有恶变可能,进而发展为潜在的恶性肿瘤,因此被纳入口腔潜在恶性疾病^[1],WHO将其列入癌前范畴。目前口腔扁平苔藓的治疗方案旨在改善症状和不适,改善正常功能(即进食和说话)和生活质量并且预

防恶变^[2]。文献中已提出全身治疗来控制口腔扁平苔藓的恶化^[3],包括服用肾上腺皮质激素、维A酸、免疫调节剂等,但局部用药被认为是最有效的第一线治疗^[4]。局部治疗有局部药物涂抹、局部药物注射及局部药物含漱,包括维A酸类、他克莫司、吡美莫斯、环孢素、皮质类固醇药物、伊曲康唑、氟康唑、

收稿日期: 2020-05-23

基金项目: 国家癌症中心攀登基金项目(NCC201803B006);河北省科技厅重点研发项目(18277730D);河北省卫生厅科研基金项目(20170691)

第一作者: 路华林,男,硕士研究生,医师,研究方向为口腔内科学。Tel:(0311)86095436 E-mail:595073285@qq.com

*通信作者: 刘铁军,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为牙体牙髓病学和口腔黏膜病学。Tel:(0311)86095436 E-mail:liutiejun@sohu.com

氯己定含漱液、碳酸氢钠含漱液、复方硼砂含漱液、制霉菌膜剂等等,还有光动力局部治疗的方法是口腔扁平苔藓治疗的新建议^[5]。

目前,皮质类固醇药物被认为是治疗口腔扁平苔藓的首选药物^[6]。然而,有些患者的病变对这些药物并不敏感或有较明显和严重的不良反应,而且长期使用皮质类固醇激素会导致继发念珠菌病^[7]。越来越多的临床医师和学者希望能够获得1款新的药物治疗口腔扁平苔藓,因此他克莫司被发现和应用,其在治疗糜烂型、复发性和比较顽固的口腔扁平苔藓方面应用较广^[8-12]。这种疏水性多环内酯具有强大的免疫抑制活性,其抗炎作用的分子机制与环孢霉素相似^[9]。他克莫司已被有效地用于许多炎症性皮肤病,特别是特应性皮炎。0.1%、0.03%他克莫司软膏用于治疗萎缩性皮炎已被美国食品和药物管理局(FDA)批准使用^[13]。目前,在临床中局部使用0.1%、0.03%他克莫司已显示可有效治疗口腔扁平苔藓。近年来,他克莫司、吡美莫司和环孢素等已成为各种黏膜皮肤免疫介导疾病的热门话题,如特应性皮炎,移植物抗宿主病和接触性过敏^[14-18],但是对于他克莫司是否可用作口腔扁平苔藓患者皮质的类固醇的替代品仍存在争议,仍需要进一步临床研究和分析汇总。本文旨在研究他克莫司外用给药(软膏或漱口水)对糜烂型口腔扁平苔藓的治疗效果,以便为临床用药提供参考,以提高糜烂型口腔扁平苔藓的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 纳入的文献为他克莫司与皮质类固醇外用药品(软膏或漱口水)进行对照的、治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床随机对照试验(RCT)。文献语言限于中文和英文。

1.1.2 研究对象 均为糜烂型口腔扁平苔藓的成年患者(年龄>18周岁),有明确的诊断依据,同时符合以下要求:(1)国际公认的根据口腔特征的临床表现,组织病理学和(或)直接免疫荧光诊断为口腔扁平苔藓的患者;(2)根据患者的临床表现,依Andreasen等^[19]达成共识的临床分型,可诊断为糜烂型分型的口腔扁平苔藓的患者;(3)根据临床特征、组织病理学、免疫组化检查,明确没有癌变或恶化的患者;(4)无需手术治疗的患者;(5)无合并其他口腔黏膜疾病的患者。

1.1.3 治疗措施 试验组均仅采用各种浓度的他克莫司的外用药品(软膏或漱口水)进行治疗,无其

他联合用药,无药物局部口腔病变黏膜注射治疗等;对照组均仅采用皮质类固醇药物的外用产品(软膏或漱口水)治疗,无其他联合用药,无药物局部口腔病变黏膜注射治疗等。

1.2 文献排除标准

(1)非糜烂型口腔扁平苔藓者;(2)<18岁未成年人患者、怀孕的患者;(3)需手术治疗的,病理检查发现已经有部分或全部病变组织癌变者;(4)临床试验中还与其他药物联合用药、或采取他克莫司局部注射治疗的;(5)对照组中使用的药物是非皮质类固醇类药物;(6)失访率≥20%的文献;(7)研究不能提供计算WMD值、相对危险度(relative risk,RR)和95%可信区间(95%CI)的基础数据或数据存在错误者;(8)重复发表的文献;(9)非临床RCT,讲座、会议、报告、学位论文及综述文献等。

1.3 文献检索策略

计算机与手工检索相结合,检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库等中文数据库, Pubmed、Embase、Web of Science、OVID等英文数据库。以“他克莫司、口腔扁平苔藓”为中文检索词,以“tacrolimus(MeSH)或tacrolimus(所有字段)和oral lichen planus(MeSH)或oral lichen planus(所有字段)”为英文检索词,检索时限均为自建库—2019年12月。

1.4 文献筛选与数据提取

由两名研究者各自独立筛选文献,然后交换核对,对于存在分歧的文献协商解决或由相关专家协助解决。首先阅读文章题目和摘要进行初次筛选,如果遇到不能确定的文献先暂时纳入,然后通过阅读全文、严格按照纳入标准再次筛选,最终决定是否纳入。

1.5 文献质量评价

根据《Cochrane 干预措施系统评价手册》第5.1.0版^[20]评估了被纳入试验的偏倚风险,其中包括:随机序列的产生、分配隐藏、对参与者和实施者的盲法、对结局评价实施盲法、结局数据不完整、选择性发表、其他偏倚。以上结果由两名研究人员对所含文献的质量进行评估,不一致之处由上级医师讨论确定。

1.6 疗效评价指标

1.6.1 有效率 患者在经过试验治疗周期后,临床医师根据其病变面积、形态、疼痛程度等多角度诊

断药物是否有效,分为痊愈、显效、无效3个等级。
有效率=(痊愈例数+显效例数)/本组例数。

1.6.2 不良事件 患者在局部使用药物治疗口腔扁平苔藓过程中出现的不良反应及不适,包括烧灼感、疼痛加剧和发生真菌感染等事件。

1.7 统计学分析

采用Stata 14.2软件对纳入文献进行Meta分析。本次研究中ER、AE为分类资料,因此选择RR值和95%CI表示效应量大小。 Q 检验评估纳入各文献的异质性,若 $P \leq 50\%$,提示异质性较小,故采用固定效应模式进行分析;若 $P > 50\%$,提示存在统计学异质性,故采用随机效应模式进行分析。采用敏感性分析检测结果的稳定性,采用倒漏斗图及Egger

检验评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索和筛选结果

通过计算机与手工结合检索,初步检出他克莫司治疗口腔扁平苔藓的文献1 499篇,去除重复文献398篇,潜在的相关文献为1 101篇,其中1 036篇在阅读标题和或摘要后因不符合纳入标准被排除,通过全文阅读排除非RCTs 13篇,不符合纳入标准的文献29篇,最终获得23篇RCTs^[21-43]进行Meta分析。纳入文献的基本特征见表1(给药措施中,多数文献未标明药物剂量,只写出要求患者均匀涂抹于患处;多数文献的给药措施为固定用药疗程,但也有部分文献^[29,31-34,38]的给药频数是逐次递减的)。

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Characteristic of included studies

纳入研究	组别	n/例	性别/例		给药措施	疗程/ 周	结局指标
			男	女			
孔丽莉 ^[21] ,2015	对照	35	20	15	皮质类固醇软膏3次/d	8	有效率,不良事件
	试验	35	19	16	0.03%他克莫司软膏3次/d		
吕晓君 ^[22] ,2012	对照	31	10	21	皮质类固醇软膏2次/d	8	有效率
	试验	31	6	25	0.03%他克莫司软膏2次/d		
罗文平,2013 ^[23]	对照	34	16	18	皮质类固醇软膏4次/d	4	有效率,不良事件
	试验	34	14	20	0.1%他克莫司软膏4次/d		
李桂香 ^[24] ,2015	对照	17	11	6	皮质类固醇软膏2次/d	8	有效率,不良事件
	试验	18	10	8	他克莫司软膏2次/d		
张涛 ^[25] ,2012	对照	15	7	8	皮质类固醇软膏2次/d	4	有效率,不良事件
	试验	15	5	10	0.1%他克莫司软膏2次/d		
王楷 ^[26] ,2007	对照	14	4	10	皮质类固醇软膏2次/d	4	有效率,不良事件
	试验	20	10	10	0.1%他克莫司软膏2次/d		
王洪兵 ^[27] ,2014	对照	40	14	26	皮质类固醇软膏2次/d	8	有效率,不良事件
	试验	40	16	24	0.03%他克莫司软膏2次/d		
谷晓平 ^[28] ,2014	对照	36	不清楚		皮质类固醇软膏2次/d	8	有效率,不良事件
	试验	36			0.1%他克莫司软膏2次/d		
何新 ^[29] ,2013	对照	26	11	15	皮质类固醇软膏3次/d,2次/d,1次/d	4,4,12	有效率,不良事件
	试验	25	11	14	他克莫司软膏3次/d,2次/d,1次/d		
杨芳红 ^[30] ,2010	对照	52	28	24	皮质类固醇软膏2次/d	4	有效率,不良事件
	试验	60	32	28	0.1%他克莫司软膏2次/d		
江华珍 ^[31] ,2013	对照	56	28	28	皮质类固醇软膏4次/d,2次/d,1次/d	4	有效率,不良事件
	试验	56	25	31	他克莫司软膏4次/d,2次/d,1次/d		
何平 ^[32] ,2015	对照	40	22	18	皮质类固醇软膏4次/d,2次/d,1次/d	4	有效率,不良事件
	试验	40	18	22	他克莫司软膏4次/d,2次/d,1次/d		
林丽凡 ^[33] ,2017	对照	35	20	15	皮质类固醇软膏4次/d,2次/d,1次/d	4,6,14	有效率,不良事件
	试验	35	21	14	他克莫司软膏4次/d,2次/d,1次/d		
殷凌云 ^[34] ,2019	对照	15	3	12	皮质类固醇软膏4次/d,3次/d,2次/d,1次/d	2	不良事件
	试验	15	5	10	0.1%他克莫司软膏4次/d,3次/d,2次/d,1次/d		

续表1

纳入研究	组别	n/例	性别/例		给药措施	疗程/ 周	结局指标
			男	女			
潘芸 ^[35] , 2019	对照	29	15	14	皮质类固醇软膏2次/d	8	有效率
	试验	30	15	15	他克莫司软膏2次/d		
左雯鑫 ^[36] , 2013	对照	31	15	16	皮质类固醇漱口水10~15 mL, 3次/d	12	有效率
	试验	31	11	20	他克莫司漱口水10~15 mL, 3次/d		
Laeijendecker ^[37] , 2006	对照	20	3	17	皮质类固醇软膏4次/d	6	有效率
	试验	20	7	13	0.1%他克莫司软膏4次/d		
Radfar ^[38] , 2008	对照	15	不清楚		皮质类固醇软膏3次/d, 2次/d, 1次/d	2	有效率
	试验	15			0.1%他克莫司软膏3次/d, 2次/d, 1次/d		
Singh ^[39] , 2017	对照	10	不清楚		皮质类固醇软膏2次/d	12	有效率
	试验	10			0.1%他克莫司软膏2次/d		
Revanappa ^[40] , 2012	对照	30	不清楚		皮质类固醇软膏3次/d	2	有效率
	试验	30			0.1%他克莫司软膏3次/d		
Sonthalia ^[41] , 2012	对照	20	9	11	皮质类固醇软膏2次/d	8	有效率, 不良事件
	试验	20	7	13	0.1%他克莫司软膏2次/d		
Corrocher ^[42] , 2008	对照	16	6	10	皮质类固醇软膏4次/d	4	有效率, 不良事件
	试验	16	6	10	0.1%他克莫司软膏4次/d		
Sivaraman ^[43] , 2016	对照	10	不清楚		皮质类固醇软膏4次/d	6	有效率
	试验	10			0.03%他克莫司软膏4次/d		

2.2 文献质量评价结果

11篇文献^[23,28,33-34,36-38,40-43]明确描述采用随机对照方法,其余没有明确描述方法内容;3篇文献^[23,38,41]实施了分配隐藏,8篇文献^[21-22,24-27,30-31]并未实施;1篇文献^[29]结局数据并不完整,其余文献无不完整或不明确的内容;3篇文献^[23,29,37]有选择性报告偏倚;2篇文献^[27,37]有其他偏倚,1篇文献^[42]没有其他偏倚。文献质量评价结果见图1。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 有效率 共有22篇文献^[21-33,35-43]被纳入,异质性检验显示各研究之间不存在异质性($P=1.0$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行Meta-分析:RR=

1.11, 95%CI=(1.02, 1.22), RR合并的95%CI横线在无效竖线的右侧,合并效应量RR的检验显示,他克莫司(软膏或漱口水)与皮质类固醇比较,他克莫司药物(软膏或漱口水)治疗糜烂型口腔扁平苔藓的有效率有统计学意义($Z=2.28$, $P=0.022$),见图2。

根据纳入的文献描述的实验组使用他克莫司的剂量分为0.1%、0.03%、0(文献没有提及使用剂量或说明不清的)进行亚组分析,异质性检验显示0.1%组中各研究之间不存在异质性($P=0.997$, $I^2=0\%$);0.03%组中各研究之间不存在异质性($P=0.997$, $I^2=0\%$);0组中各研究间不存在异质性($P=0.999$, $I^2=0\%$)。采用固定效应模型进行Meta-分析:

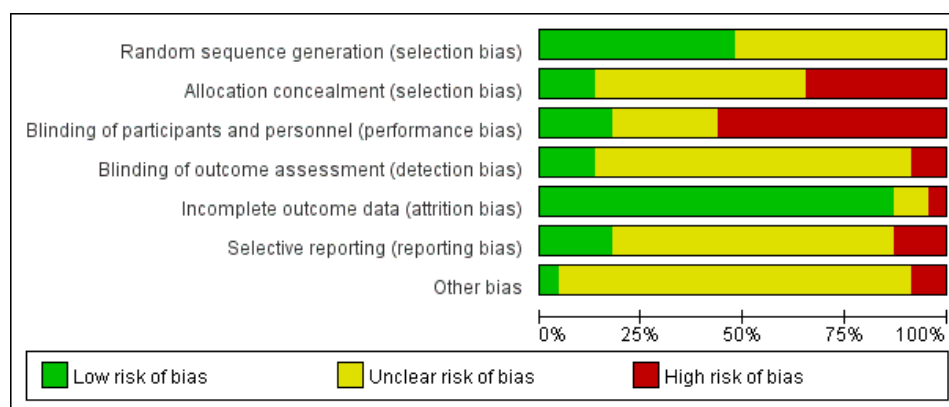


图1 纳入文献偏倚风险图

Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

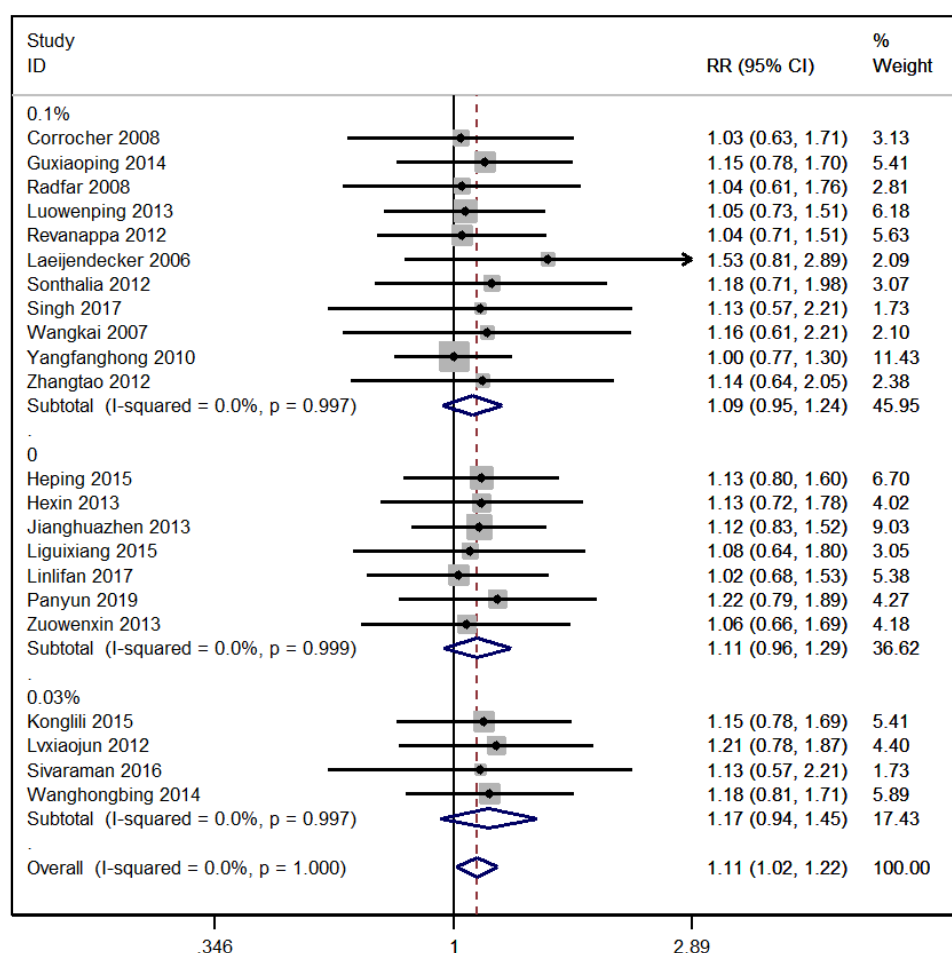


图2 治疗有效率的森林图(固定效应模型)

Fig. 2 Forest of effective rate (fixed-effects model)

0.1%组 $RR=1.09$, $95\%CI=(0.95, 1.24)$; 0.03%组 $RR=1.17$, $95\%CI=(0.94, 1.45)$; 0组 $RR=1.11$, $95\%CI=(0.96, 1.29)$, 3组 RR 合并的 $95\%CI$ 横线均在无效竖线的两侧 ($P>0.05$), 合并效应量 RR 的检验显示, 他克莫司药物浓度 0.03% 和 0.1% 相分别与皮质类固醇药物相比较, 0.1% 和 0.03% 浓度治疗糜烂型口腔扁平苔藓的疗效没有统计学意义, 见图2。

采用随机效应模型重新对以上 22 篇研究^[21-33, 35-43]进行 Meta-分析: $RR=1.11$, $95\%CI=(1.01, 1.21)$, 合并效应量 RR 的检验值显示差异有显著性 ($Z=2.21$, $P=0.027$), 与固定效应模型分析结果一致, 说明该 Meta-分析结果稳定性较好, 较为可信, 见图3。0.1%组 $RR=1.08$, $95\%CI=(0.95, 1.24)$; 0.03%组 $RR=1.17$, $95\%CI=(0.94, 1.45)$; 0组 $RR=1.11$, $95\%CI=(0.96, 1.29)$, 3组 RR 的检验值显示差异没有显著性 ($P>0.05$), 与固定效应模型分析结果一致, 说明该 Meta-分析结果稳定性较好, 较为可

信, 见图3。

2.3.2 安全性及不良事件的 Meta-分析 共有 15 篇文献^[21, 23-34, 41-42]被纳入, 异质性检验显示各研究之间存在较低的异质性 ($P=0.382$, $I^2=6.4\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta-分析: $RR=0.62$, $95\%CI=(0.44, 0.88)$, RR 合并的 $95\%CI$ 横线在无效竖线的左侧, 合并效应量 RR 的检验显示, 他克莫司(软膏或漱口水)与皮质类固醇药物相比较, 他克莫司治疗糜烂型口腔扁平苔藓的不良事件与对照组有统计学意义 ($Z=2.71$, $P=0.007$), 见图4。

根据纳入的文献描述的实验组使用他克莫司的剂量分为 0.1%、0.03%、0(文献没有提及使用剂量或说明不清的)进行亚组分析, 异质性检验显示 0.1%组中各研究之间存在异质性 ($P=0.389$, $I^2=4.3\%$); 0.03%组中各研究之间不存在异质性 ($P=0.923$, $I^2=0\%$); 0组中各研究之间不存在异质性 ($P=0.756$, $I^2=0\%$)。采用固定效应模型进行 Meta-分析:

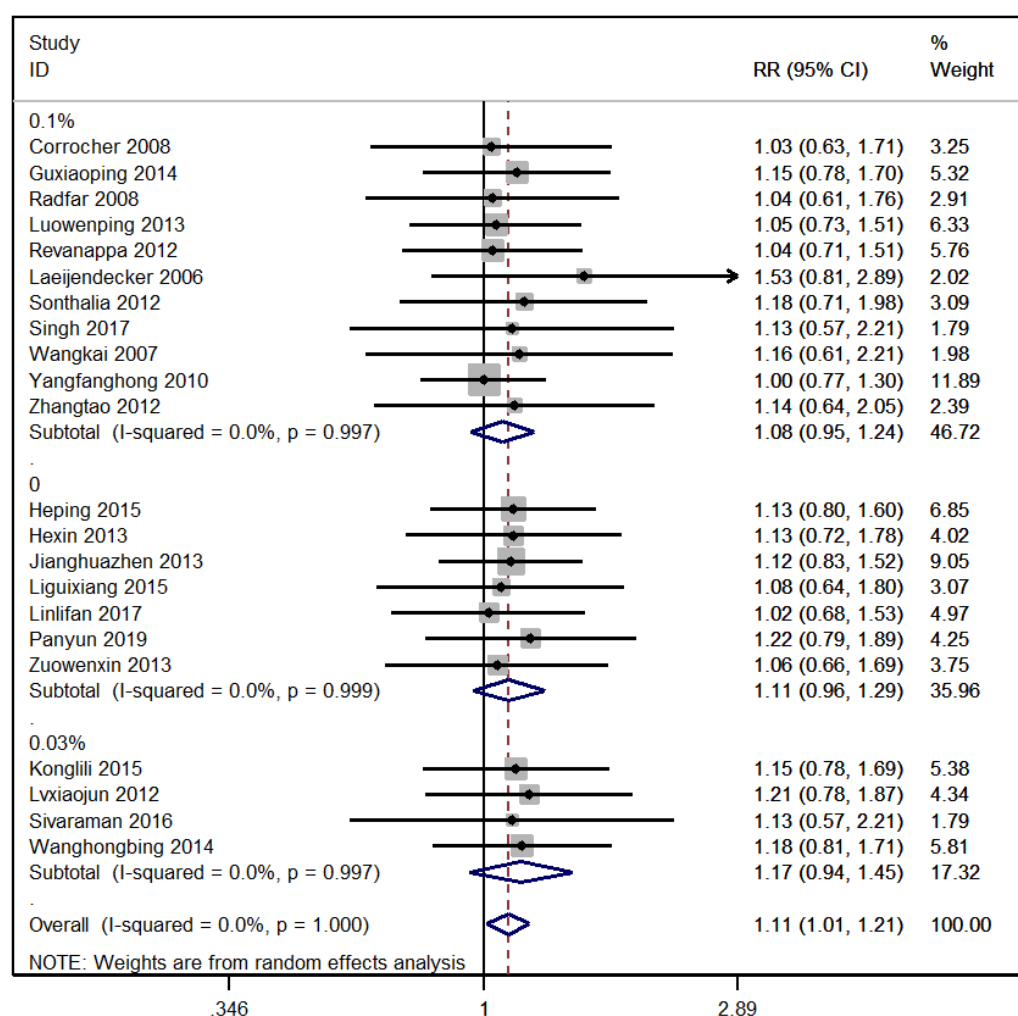


图3 治疗有效率森林图(随机效应模型)

Fig. 3 Forest plot of effective rate (random-effects model)

0.1%组 $RR=1.06$, $95\%CI(0.62, 1.81)$; 0.03%组 $RR=0.41$, $95\%CI=(0.17, 0.98)$; 0组 $RR=0.43$, $95\%CI=(0.24, 0.75)$, 0.1%组 RR 合并的 $95\%CI$ 横线均在无效竖线的两侧 ($Z=0.22$, $P=0.824$), 0.03%组 ($Z=2.01$, $P=0.044$) 和 0组 ($Z=2.95$, $P=0.003$), RR 合并的 $95\%CI$ 横线均在无效竖线的左侧, 显示他克莫司组药物中, 0.03% 和 0组相比于皮质类固醇组药物在治疗糜烂型口腔扁平苔藓的不良事件中有统计学意义, 而 0.1%组没有统计学意义, 见图4。

采用随机效应模型重新对以上 15 篇研究^[21,23-34,41-42]进行 Meta-分析: $RR=0.62$, $95\%CI=(0.43, 0.91)$, 合并效应量 RR 的检验值显示差异有显著性 ($Z=2.43$, $P=0.015$), 与固定效应模型分析结果一致, 说明该 Meta-分析结果稳定性较好, 较为可信, 见图5。

2.4 发表偏倚分析

以有效率指标做倒漏斗图, 见图6。各文献分布在数据轴上方, 且左右相对对称, 经 Egger 直线回归法提示: $P=0.046$, $Coef=0.602$, $95\%CI=(0.012, 1.397)$, 即不存在发表偏倚。

安全性及不良事件指标经 Egger 直线回归法提示: $P=0.334$, $Coef=-0.805$, $95\%CI=(-2.561, 0.950)$, 即不存在发表偏倚。

2.5 敏感性分析

通过对以上指标转换效应模型重新分析, 得出的结果和转换效益模型之前的结果一致, 说明该 Meta-分析结果稳定性较好, 较为可信。

3 讨论

3.1 研究背景及目的

由于口腔扁平苔藓长期糜烂病损有可能成为

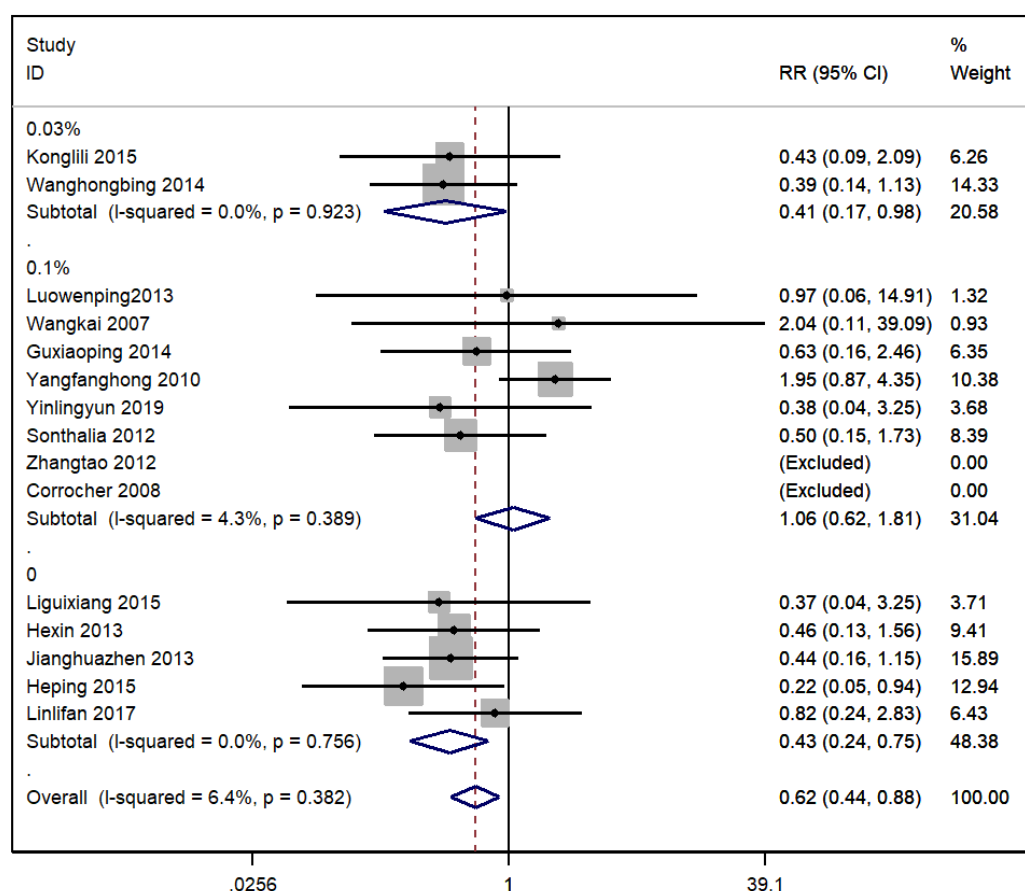


图4 安全性及不良事件森林图(固定效应模型)

Fig. 4 Forest of adverse event (fixed-effects model)

潜在的恶性肿瘤,口腔扁平苔藓被纳入口腔潜在恶性疾病^[1],WHO将其列入癌前状态的范畴。而又由于其病因不明确,所以难以根治,目前临床中使用较为广泛的为皮质类固醇药物,但是有的患者对其过敏或其可能会带来比较严重的不良反应。他克莫司也正是在此情况下应用于临床,但是关于其使用规范,目前没有明确的指南标准,所以本研究对其有效性与安全性进行分析,以期更好地指导临床用药。

3.2 本研究结果的临床意义

本次分析结果提示他克莫司比皮质类固醇药物更有效,这也印证了Vente等^[8-12]的关于他克莫司在治疗糜烂型和更加顽固的口腔扁平苔藓更有用的理论。然而,在日常的诊疗过程中,临床医师不仅仅看重疗效,更要看重用药安全,需要明确该药是否具有严重或常见的不良反应,从而避免给患者和临床诊治带来不必要的麻烦。从本研究分析可以看出,他克莫司类药物相比皮质类固醇类药物的

不良事件有显著性差异,提示他克莫司类药物可能会更安全、更可靠。皮质类固醇虽然在临床中应用广泛,但是其严重的不良反应也有很多报道,如副反应有满月脸、多毛症以及血管脆性增大等^[44],他克莫司的局部使用并没有这些不良反应的报道,相比于此,本研究认为他克莫司药物的疗效更佳,安全性更高,在临床中使用,有利于改善患者治疗效果,有效减小药物带来的副反应,更推荐临床中根据病情使用。

虽然他克莫司被用来局部治疗口腔扁平苔藓的浓度没有明确指南,但是临床中以0.1%、0.03%两种浓度使用居多,因此,本研究纳入的他克莫司浓度大多为这两个规格的。但是在本次分析中,一方面可能是由于有文献研究没有注明其应用于临床试验的药物浓度,另一方面每个浓度的研究数量较少,样本含量小,所以目前没有足够的证据表明0.1%、0.03%他克莫司在治疗糜烂型口腔扁平苔藓是否在疗效中有显著差异,还需要以后的临床研究

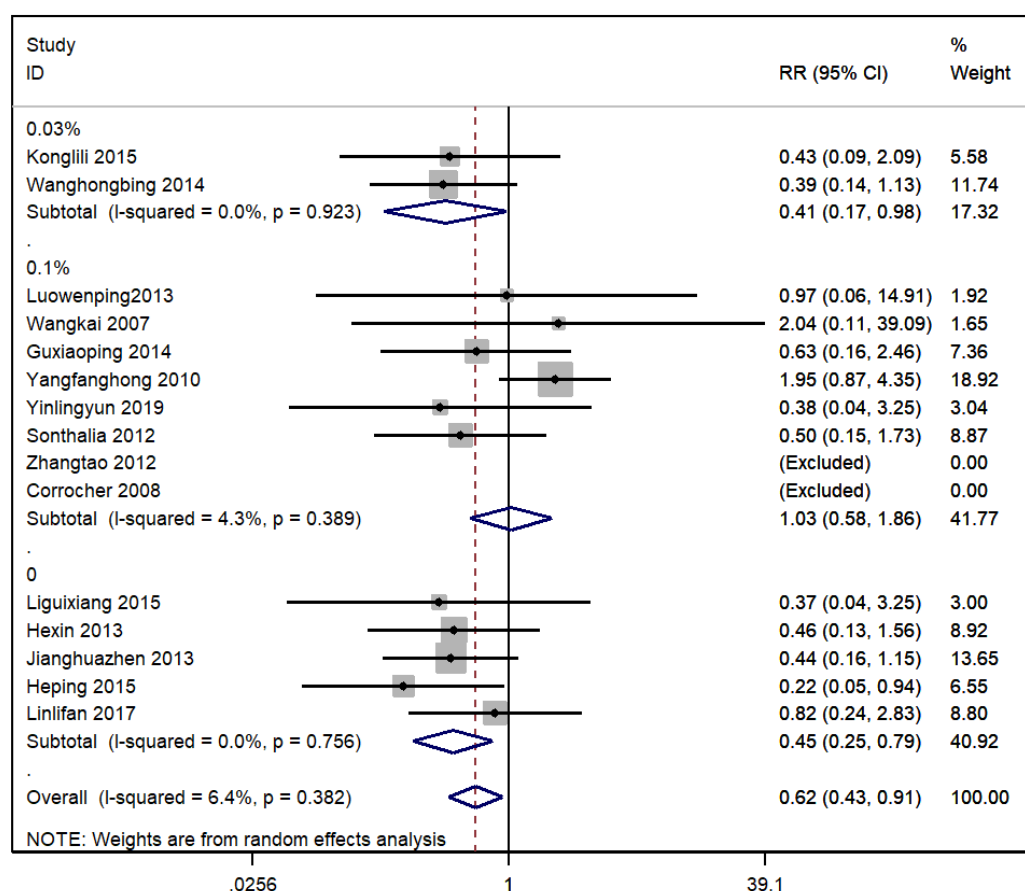


图5 安全性及不良事件森林图(随机效应模型)

Fig. 5 Forest plot of adverse event (random-effects model)

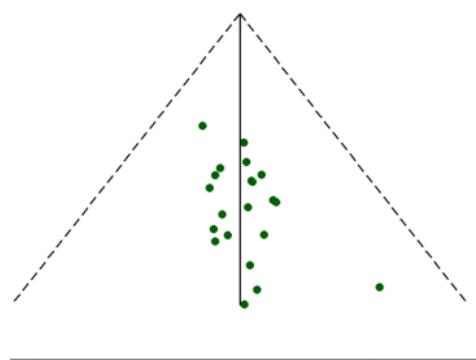


图6 有效率的倒漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of effective rate

继续探索。另外,本研究结果提示0.03%他克莫司可能会更安全,这也验证了Yeo等^[45]的观点,他克莫司的副作用是与剂量相关的。因此,本研究认为临床使用他克莫司尽可能选择0.03%规格的。由于部分文献未说明和描述使用他克莫司药物浓度,因此也需要后期进行更多大样本的临床RCT来证实。

本研究的文献均未报道有严重的不良反应,他

克莫司药物的不良事件也多和皮质类固醇药物类似,为烧灼感、疼痛不适和有真菌感染等,但Morita等^[46]报道了1例使用他克莫司软膏的口腔扁平苔藓患者发生癌变,病理报告显示有鳞状细胞癌,可能的原因有该患者使用他克莫司时间长达14个月。而本研究的试验最多使用6个月,因此提示他克莫司局部使用时间不宜过长,临床医师根据病情注意用药剂量和时间。另外,Fricain等^[47]报道了患者使用他克莫司药物后口腔黏膜发生着色的病例,在本研究纳入的试验报道中并没有报道相关问题,也提示对于以后的临床试验和研究需要探讨他克莫司局部使用时间的安全范围和更详细地描述不良反应。

3.3 本研究的优势

目前有3篇关于他克莫司疗效及安全性的Meta-分析,Guo等^[48]和Chamani等^[49]的Meta-分析都研究了他克莫司的疗效,但是距今已经5年了,并且没有探讨安全性。Sun等^[50]虽然在2019年发表了

相关研究,但是对于他克莫司的浓度并未进行讨论,并且纳入的数据过少。

本研究较为全面地评价了2019年12月31日前公开发表于国内外科技期刊上的关于克莫司药物与皮质类固醇药物的外用产品(软膏或漱口水)治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床RCT。本系统评价纳入了被公认为最佳质量等级的临床证据的临床RCT,共纳入23篇^[21-43],23个临床RCT共纳入1 269例患者,定量分析了有效率及不良事件等指标。此外,本研究评价了纳入文章各项指标结果的发表偏倚和敏感性。因此,本研究是目前评价克莫司外用药品(软膏或漱口水)治疗糜烂型口腔扁平苔藓的安全性和不良事件较为全面的。

3.4 本研究的局限性

但是,本研究仍存在一定的不足。首先,纳入文献的数量不足,未来仍然需要大实验数据的并按照正确和规范的方法进行临床随机对照研究,指导临床实验和有关结果的汇报规范。其次,纳入文献中有部分研究并没有描述清楚用药的浓度,以至于0.1%他克莫司和0.03%他克莫司在治疗糜烂型口腔扁平苔藓没有表现出显著性差异,在今后的临床试验设计中要注意给药剂量的详细与准确。再次,局部外用药的剂量和使用频次,本研究纳入的临床试验也各不相同,以后的临床试验或系统分析需要在这方面进行统一,从而使研究更具有说服力。

3.5 结论

综上,本研究用系统评价的方法研究了他克莫司药物的外用药品(软膏或漱口水)治疗糜烂型口腔扁平苔藓的疗效和安全性,其临床有效率要明显高于传统的皮质类固醇类药物,其疗效更明显,安全性更好,不良反应比皮质类固醇类发生率更低,更加适用于治疗对皮质类固醇过敏或者有严重不良反应的糜烂型口腔扁平苔藓的患者。

参考文献

- [1] Warnakulasuriya S, Johnson N W, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa [J]. J Oral Pathol Med, 2007, 36(10): 575-580.
- [2] Bagan J, Compilato D, Paderni C, et al. Topical therapies for oral lichen planus management and their efficacy: a narrative review [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(34): 5470-5480.
- [3] Carbone M, Goss E, Carrozzo M, et al. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up [J]. J Oral Pathol Med, 2003, 32(6): 323-329.
- [4] Khutoryanskiy V V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers [J]. Macromol Biosci, 2011, 11(6): 748-764.
- [5] Azizi A, Rezaee M. Comparison of periodontal status in gingival oral lichen planus patients and healthy subjects [J]. Dermatol Res Pract, 2012, 2012: 561232.
- [6] Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Siles M, López-Jornet P, et al. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain [J]. J Oral Pathol Med, 2010, 39(6): 491-496.
- [7] Eisen D. The therapy of oral lichen planus [J]. Crit Rev Oral Biol Med, 1993, 4(2): 141-158.
- [8] Vente C, Reich K, Rupprecht R, et al. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus [J]. Br J Dermatol, 1999, 140(2): 338-342.
- [9] Rozycki T W, Rogers R S 3rd, Pittelkow M R, et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients [J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(1): 27-34.
- [10] Kaliakatsou F, Hodgson T A, Lewsey J D, et al. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus [J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(1): 35-41.
- [11] Lener E V, Brieva J, Schachter M, et al. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus [J]. Arch Dermatol, 2001, 137(4): 419-422.
- [12] Morrison L, Kratochvil F J 3rd, Gorman A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus [J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 47(4): 617-620.
- [13] Sonthalia S, Singal A. Comparative efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol propionate 0.05% ointment in oral lichen planus: a randomized double-blind trial [J]. Int J Dermatol, 2012, 51(11): 1371-1378.
- [14] Cury Martins J, Martins C, Aoki V, et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015 (7): CD009864. doi: 10.1002/14651858.CD009864.pub2.
- [15] Svensson A, Chambers C, Gånemo A, et al. A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis [J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(7): 1395-1406.
- [16] Eckardt A, Starke O, Stadler M, et al. Severe oral chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation: highly effective treatment with topical tacrolimus [J]. Oral Oncol, 2004, 40(8): 811-814.
- [17] Al Johani K A, Hegarty A M, Porter S R, et al. Calcineurin inhibitors in oral medicine [J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 61(5): 829-840.
- [18] Brown R S, Edwards D, Walsh-Chocolaad T, et al. Topical tacrolimus with custom trays in the treatment of severe oral chronic graft-versus-host disease refractory to a

- potent topical steroid therapy: a case report [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 115(4): e26-30.
- [19] Andreasen J O. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1968, 25(1): 31-42.
- [20] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [21] 孔丽莉. 探究他克莫司软膏治疗口腔扁平苔藓的短期疗效 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2015, 2(4): 93-94.
- [22] 吕晓君. 他克莫司软膏治疗糜烂型口腔扁平苔藓的效果观察 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(1): 141-142.
- [23] 罗文平, 曾宪涛. 他克莫司治疗糜烂型口腔扁平苔藓的随机对照双盲试验 [J]. 临床口腔医学杂志, 2013, 29(3): 183-185.
- [24] 李桂香. 他克莫司软膏治疗口腔扁平苔藓的临床分析 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(12): 132-133.
- [25] 张涛. 外用他克莫司软膏治疗扁平苔藓的临床疗效观察 [J]. 医学临床研究, 2012, 29(10): 1909-1910.
- [26] 王楷, 王强, 刘大华. 0.1% 他克莫司软膏治疗扁平苔藓疗效观察 [J]. 沈阳医学院学报, 2007(4): 214, 217.
- [27] 王洪兵, 陈刚, 易炳东. 克莫司软膏治疗糜烂型口腔扁平苔藓效果分析 [J]. 当代医学, 2014, 20(5): 143-144.
- [28] 谷晓平, 李虹. 他克莫司软膏治疗口腔扁平苔藓的短期疗效评价 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(27): 250, 253.
- [29] 何新. 他克莫司软膏治疗口腔糜烂型扁平苔藓的疗效 [J]. 求医问药: 下半月, 2013, 11(1): 349-350.
- [30] 杨芳红, 白建文, 任友忠, 等. 0.1% 他克莫司软膏治疗老年口腔扁平苔藓疗效观察 [J]. 中华老年口腔医学杂志, 2010, 8(3): 145-147.
- [31] 江华珍. 糜烂型口腔扁平苔藓患者予他克莫司治疗分析研究 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(9): 23-24.
- [32] 何平. 他克莫司治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(28): 114-115.
- [33] 林丽凡. 他克莫司治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床效果观察 [J]. 中外医学研究, 2017, 15(6): 10-12.
- [34] 殷凌云, 欧阳骞, 黄燕飞, 等. 他克莫司与丙酸氯倍他索治疗口腔扁平苔藓的短期疗效观察 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(28): 9-11.
- [35] 潘芸. 他克莫司软膏治疗糜烂型口腔扁平苔藓的效果分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(42): 36, 38.
- [36] 左雯鑫, 李晓宇, 蔡淦英, 等. 他克莫司含漱液治疗糜烂型口腔扁平苔藓的随机单盲对照研究 [J]. 上海口腔医学, 2013, 22(6): 708-710.
- [37] Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, et al. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment [J]. Acta Derm Venereol, 2006, 86(3): 227-229.
- [38] Radfar L, Wild R C, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008, 105(2): 187-193.
- [39] Singh A R, Rai A, Aftab M, et al. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study [J]. J Laryngol Otol, 2017, 131(1): 69-76.
- [40] Revanappa M M, Naikmasur V G, Sattur A P. Evaluation of efficacy of tacrolimus 0.1% in orabase and triamcinolone acetonide 0.1% in orabase in the management of symptomatic oral lichen planus randomized single blind control study [J]. J Indian Acad Oral Medi Radio, 2012, 24(4): 269-273.
- [41] Sonthalia S, Singal A. Comparative efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol propionate 0.05% ointment in oral lichen planus: a randomized double-blind trial [J]. Int J Dermatol, 2012, 51(11): 1371-1378.
- [42] Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, et al. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus [J]. J Clin Periodontol, 2008, 35(3): 244-249.
- [43] Sivaraman S, Santham K, Nelson A, et al. A randomized triple-blind clinical trial to compare the effectiveness of topical triamcinolone acetonate (0.1%), clobetasol propionate (0.05%), and tacrolimus orabase (0.03%) in the management of oral lichen planus [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2016, 8(1): 86-89.
- [44] Gonzalez-Moles M A, Bravo M, Gonzalez-Ruiz L, et al. Outcomes of oral lichen planus and oral lichenoid lesions treated with topical corticosteroid [J]. Oral Dis, 2018, 24(4): 573-579.
- [45] Yeo L, Ormerod A D. Oral tacrolimus: a treatment option for recalcitrant erosive lichen planus [J]. Clin Exp Dermatol, 2016, 41(6): 684-685.
- [46] Morita M, Asoda S, Tsunoda K, et al. The onset risk of carcinoma in patients continuing tacrolimus topical treatment for oral lichen planus: a case report [J]. Odontology, 2017, 105(2): 262-266.
- [47] Fricain J C, Sibaud V, Campana F, et al. Mucosal pigmentation after oral lichen planus treatment with topical tacrolimus [J]. Dermatology, 2005, 210(3): 229-232.
- [48] Guo C L, Zhao J Z, Zhang J, et al. Efficacy of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus: a Meta-analysis [J]. Chin Med Sci J, 2015, 30(4): 210-217.
- [49] Chamani G, Rad M, Zarei M R, et al. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Dermatol, 2015, 54(9): 996-1004.
- [50] Sun S L, Liu J J, Zhong B, et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis [J]. Br J Dermatol, 2019, 181(6): 1166-1176.