



系统评价与 Meta 分析：高氟牙膏与标准含氟牙膏的防龋效果比较

Caries Preventive Effects of High-fluoride vs Standard-fluoride Toothpastes-A Systematic Review and Meta-analysis

Abhinav Singh, Bharathi M. Purohit

原载 Oral Health Prev Dent, 2018, No. 4: 307-314. (英文)

辛月娇 译 张珊珊 郑树国 审

摘要

目的：对比高氟牙膏 ($\geq 2500\text{ppm}$) 与标准含氟牙膏 ($\leq 1500\text{ppm}$) 的龋齿预防功效。**材料与方法：**采用随机对照试验 (RCTs) 和聚类随机试验比较高氟牙膏 ($\geq 2500\text{ppm}$) 和低浓度含氟牙膏 ($\leq 1500\text{ppm}$) 的防龋效果，随访时间至少 6 个月。随机效应模型用于评估所使用的两种牙膏在龋齿增加方面的平均差异。固定效应模型用于评定高浓度含氟牙膏相较于低氟浓度牙膏的防龋效果。当结果存在异质性时，进行亚组分组和敏感性分析。设定 $p < 0.05$ 为具有统计学意义。**结果：**共有 8 项研究符合纳入标准。高氟牙膏的使用与较低的龋齿增加评分在统计学上显著相关 (合并平均差: -0.52 [95% CI, $-0.67, -0.37$], $p=0.00001$)。纳入研究的亚组分析反映出 I2 值从 99% 显著降低至 18%。与低氟牙膏相比，高氟牙膏也具有更好的预防效果 (合并的几率: 52.76 [95% CI, $19.74, 141.04$], $p=0.95$)。**结论：**本 Meta 分析表明，高氟牙膏在减少龋齿方面优于低氟牙膏。在适宜应用的前提下，本研究的结果支持高氟牙膏的使用，特别是在易感人群中，从而达到防龋效益的最大化。

译者单位 北京大学口腔医院预防科
北京市海淀区中关村南大街 22 号 100081

1 引言

虽然龋齿在很大程度上是可以预防的,但其仍是儿童和成人中最常见的慢性疾病。根据世界卫生组织的一份报告,在大多数工业化国家,龋齿仍然是一个主要的公共卫生问题,它影响了60%–90%的学龄儿童和大多数成年人。尽管全世界人口的口腔健康状况有了实质性的改善,但问题仍然存在,特别是在发达社区和发展中社区的贫困群体中。最近的研究报告表明,儿童和成人的龋齿增长令人担忧。这种增长似乎发生在较低收入群体和弱势群体中,包括儿童和老年人。虽然龋齿增加的原因尚不清楚,但龋齿预防的益处可能尚未惠及这些群体。这种增加的主要原因可能是氟化物使用不足和糖消耗量较高。公共卫生工作者必须认识到龋齿的增加,从而增强措施,进一步预防这些问题。

从1945年,学者开始对牙膏中添加氟化物的功效进行研究,并确认了氟化物水平的增加可以更好地预防龋齿。在过去的几十年里,含氟牙膏和其他氟化物输送载体已被公认为导致龋齿减少的主要因素。尽管如此,龋病仍然是一种常见病,在儿童、青少年和其他易感人群中报道的发生率从80%到100%不等。在各种影响含氟牙膏功效的因素中,最重要的是氟化物的浓度。对于高危儿童和其他易感人群,例如老年人来说,氟化物含量<1450ppm的含氟牙膏的防龋效果有限。科学研究的趋势是提高牙膏中的氟化物浓度。氟含量1500ppm的牙膏比1000ppm的牙膏防龋效果提高约10%。在1500ppm浓度以下,牙膏中氟化物的浓度与龋齿的下降之间存在线性关系。牙菌斑中氟含量的增加源自于牙膏中氟含量的增加。因此,牙膏中氟化物含量越高则应该具有更有效的防龋效果。

与大多数国家的总人口相比,老龄人口呈指数级增长,而且牙齿保留时间更长。老年人,特别是那些健康状况受损的老年人,患龋齿的风险增加。含氟牙膏的效果随着基线DMFS水平、氟化物浓度和使用频率的提高而增强。若干国家已针对高患龋风险患者引入了含有2500–5000ppm氟化物的牙膏。来自临床试验的数据表明,在1000至2500ppm范围内牙膏氟化物浓度每增加500ppm,龋病患病率预计下降6%–8%。含有一定氟化物浓度的牙膏(2500–5000ppm)已使用数年;然而,与标准含氟量(1000–1450ppm)牙膏相比,其有效性的证据有限。因此,必须确定更高浓度的含氟

牙膏是否更有利于龋齿预防且无副作用。局部应用氟化物对龋齿的影响在文献中有详细的描述。本文对高氟牙膏的相对防龋作用进行了系统评价。本研究的目的是确定高氟牙膏($\geq 2500\text{ppm}$;干预组)与低氟牙膏($\leq 1500\text{ppm}$;对照组)相比,在预防/阻止(结果)儿童,成人和老年人龋齿方面的效果。

2 材料与方法

2.1 检索策略

在Medline, Cochrane数据库和谷歌学术搜索中检索2016年7月前发表的研究。运用逻辑操作符AND和以下关键词进行检索:1. 高氟牙膏和龋齿(high-fluoride toothpaste and caries); 2. 含氟牙膏和龋齿(fluoride toothpaste and caries)。在Cochrane系统评价数据库中搜索相关出版物。对被选定文章的参考文献进行人工审阅,对可能相关的参考文献进行进一步检索。使用英语关键词检索文章,对出版物的语言不加任何限制。尝试检索未发表的灰色文献并人工搜索非索引期刊,但没有检索到任何文章。

2.2 研究纳入标准

在文献检索前确定纳入标准。比较高氟牙膏($\geq 2500\text{ppm}$)和低氟牙膏($\leq 1500\text{ppm}$)的随机对照试验(Randomised controlled trials, RCTs)和聚类随机化试验(cluster-randomised trials),随访时间至少为6个月的,可被纳入。评估两种以上含氟牙膏的研究也被纳入,但仅提取最高氟浓度牙膏的数据。同样,低氟牙膏提取数据时其浓度不应超过约1500ppm。无论初始龋齿水平,氟化物暴露,牙科治疗需求和干预措施如何,儿童、青少年、成人和老年人均被纳入。没有明确说明随机化过程的研究或者龋病基线水平存在显著组间差异的研究被排除。如果干预组或干预组和对照组都接受了额外的防龋措施(例如氟己定,其他用氟过程),作为研究的一部分来补充含氟牙膏的使用,则排除该研究。体外实验和动物实验也被排除在外。

2.3 数据提取和质量评价

结果数据由两名研究者(AS and BP)根据Cochrane协作组织出版的指南进行提取。两研究者出现分歧时进行讨论。表1和表2分别列出了Meta分析纳入和排除的试验的特征信息。根据随机化(适当序列的生成和分配隐藏)、盲法、龋齿

表1 Meta分析纳入研究的主要特征

作者; 国家	观察时间和试验设计	纳入人数 (n)	年龄组; 平均年龄 (SD)	干预起始 / 结束时平均 DMFS/DT (SD) vs. 对照组		干预结束时平均 DMFS/DT (SD) 增加	下降 (%)
Stephen等, 1988; 苏格 兰, 英国	三年; 双盲随机对照试验; I: 2500ppm C 1: 1500ppm C 2: 1000ppm 诊断标准: 口镜和探针	3003 I: 921 C1: 936 C2: 466	12—15 12.55 (1.45)	起始 平均 DMFS 10.35 (8.74) 8.86 (10.35) 10.77 (8.65)	结束 10.14 (8.51) 8.23 (10.14) 10.02 (8.39)	平均 DMFS 5.56 (5.81) 6.27 (5.64) 6.83 (6.54)	I: 9% (与 C2 相 比)
Marks等, 1992; 弗罗 里达, 美国	三年; 双盲随机对照试验; C 1: 2500ppm C 2: 1500ppm C 3: 1000ppm 诊断标准: 口镜和探针	4424 I: 1112 C1: 1076 C2: 1116 C3: 1120	6—14 9.6 (0.10)	平均 DMFS 2.61 (3.64) 2.50 (3.76) 2.52 (3.44) 2.48 (3.40)	3.77* (4.01) 4.08* (4.01) 4.23* (4.01) 4.23* (4.01)	平均 DMFS 4.60* (4.21) 4.97* (4.21) 5.16* (4.21) 5.23* (4.21)	I: 10% (与 C2 相 比)
Biesbrock 等, 2001; 俄亥 俄, 美国	三年; 双盲随机对照试验; I: 2800ppm C1: 2200ppm C2: 1700ppm C3: 1000ppm (只取第一年的数据, 其后学校 的含氟漱口水项目视为混杂因 素) 诊断标准: 口镜和探针	5439 I: 1359 C1: 1359 C2: 1360 C3: 1361	6—15 9.47 (0.03)	平均 DMFS 5.60 (0.16) 5.57 (0.16) 5.62 (0.17) 5.48 (0.17)	5.38 (0.18) 5.19 (0.17) 5.49 (0.18) 5.29 (0.18)	平均 DMFS 1.41 (0.10) 1.37 (0.10) 1.53 (0.10) 1.71 (0.10)	I: 20.4% (与 C3 相 比)
Baysan等, 2001; 英国	6个月; 双盲随机对照试验; I: 5000ppm C: 1100ppm 诊断标准: 口镜和探针	201 I: 107 C: 94	27—90 58.8 (13)	均值 ± SD log10 ECM 评分 (根面龋) 5.38 (0.46) 5.46 (0.53)	5.94 (0.80) 5.45 (0.65)	根面龋逆转 - 0.49 (0.72) 0.07 (0.76)	I: 26% (与 C 相比)
Stokey等, 2004; 美国	两年; 双盲随机对照试验; I: 2800ppm C 1: 1100ppm C 2: 500ppm 诊断标准: 口镜和探针 使用光纤透照辅助诊断	995 I: 235 C1: 240 C2: 242	9—12 10.5 (0.1)	平均 DMFS 6.12 (5.46) 6.09 (5.48) 5.83 (5.33)	7.77 (6.97) 8 (6.96) 7.21 (6.48)	平均 DMFS 4.57 (0.31) 5.55 (0.32) 5.17 (0.33)	I: 18.3% (与 1100 ppm 相比)
Nordstrom 和Birkhed, 2010; 瑞典	两年; 单盲随机对照试验; I: 5000ppm C: 1450ppm 诊断标准: 口镜和探针	211 I: 104 C: 107	14—16 15 (0)	平均 DFS 5.84 (4.23) 5.83 (4.40)	7.15 (4.69) 7.49 (5.20)	平均 DFS 1.12 (1.23) 1.46 (1.61)	I: 42% (与 C 相比)

续表

作者； 国家	观察时间和试验设计	纳入人数 (n)	年龄组； 平均年龄 (SD)	干预起始 / 结束时平均 DMFS/DT (SD) vs. 对照组	干预结束时平均 DMFS/DT (SD) 增加	下降 (%)
Ekstrand 等， 2013，丹麦	8 个月；单盲随机对照试验； I: 5000ppm C: 1450ppm 诊断标准：口镜和探针	176 I: 61 C: 64	45—103 81.7 (11.6)	平均活动根面龋 2.61 (1.7) 1.05 (2.76) 3.67 (1.8) 2.55 (1.91)	平均活动根面龋 0.15 (1.43) 0.22 (0.49)	I: 31.6% (与 C 相比)
Chesters， 2002；立 陶宛	24 个月；双盲随机对照试验； I: 2500ppm C: 1000ppm 诊断标准：口镜和探针 使用光纤透照辅助诊断	2387 I: 1017 C: 994	11—14	平均 D3STM 干预组和对照 组间无显著差 别 3.25 (0.10) 2.50 (0.12)	平均 D3STM 3.25 (0.10) 3.50 (0.12)	I: 7.3% (与 C 相比)

I: 干预 (高氟牙膏; $\geq 2500\text{ppm}$)C: 对照 (低氟牙膏; $\leq 1500\text{ppm}$; 当存在多个对照时, 1500ppm 或小于并接近 1500ppm 的剂量被纳入分析) 根据年龄、性别和基线 DMFS 进行调整

表 2 Meta 分析排除研究的主要特征

作者；国家	观察时间和试验设计	纳入人数 (n)	排除原因
Manna 等，2014； 沙特阿拉伯	6 周；非随机化 I: 5000ppm F 牙膏 C: 无对照组	34 人；17 名母亲及其青少 年子女	随访时间少于 6 个月 非随机化 无对照
Yeung，2014； 英国	6 个月，单盲，多中心，平行，随机化对照试验 I: 5000ppm FI 牙膏 C: 1350ppm FI 牙膏	135 名根面龋患者，年龄 18—75 岁 I: 67 C: 68	采用硬度评分作为结果变量 未报道 DMFS/DMFT 评分
Srinivasan 等， 2013； 德国	6 个月，单盲，多中心，平行，随机化对照试验 I: 5000ppm FI 牙膏 C: 1350ppm FI 牙膏	130 名成人 I: 64 C: 66	采用硬度评分作为结果变量 未报道 DMFS 或 DMFT 评分
Strokes 等，2008； 英国	两年；随机化对照试验 高患龋风险儿童使用自用型 12,500 ppm 含氟凝胶在 监督下刷牙，比较在校日使用和每周使用的效果	1075 名儿童 对照组：311 每周一次组：534 每周两次组：535	每周使用组作为对照组因此产 生产品使用的差异 使用了含氟凝胶
Ripa 等，1988； 美国	三年；随机双盲临床试验 使用了含有 1000ppm F 的标准 Na ₂ PO ₃ F 牙膏和两种含 有等摩尔量 NaF 和 Na ₂ PO ₃ F 的实验性牙膏 I (2500ppm F [Na ₂ PO ₃ F + NaF]) C1 (1000ppm F [Na ₂ PO ₃ F]) C2 (1000ppm F [Na ₂ PO ₃ F + NaF])	3785 名儿童 I: 1242 C1: 1250 C2: 1293	使用了含有两种不同分子的含 氟系统

I: 干预 (高氟牙膏; $\geq 2500\text{ppm}$)C: 对照 (低氟牙膏; $\leq 1500\text{ppm}$; 当存在多个对照时, 1500ppm 或小于并接近 1500ppm 的剂量被纳入分析)

是否是主要结果指标, 失访和其他偏倚来进行质量评估(表3)。

2.4 统计分析

使用 Cochrane Program Review Manager (version 5) 进行系统评价。采用随机效应模型评估两种牙膏在龋齿增加量之间的平均差异。采用固定效应模型来确定高氟牙膏相对于低氟牙膏的预防效果。计算总平均差的 95% 置信区间来评估高氟牙膏和低氟牙膏使用者的龋齿增加量的差异。总比值比的 95% 置信区间用于评估两种牙膏对于龋齿进展的预防效果。因为分析中纳入的研究少于 10 个,

故未评估发表偏倚。若结果显示组间存在异质性, 则进行亚组分组和敏感性分析来测试对组内结果的影响。

3 结果

文献检索的结果如图 1 所示。8 项被纳入的试验和 5 项被排除的试验的特征信息见表 1 和表 2。可供分析的数据分别来自于 4081 名高氟牙膏使用者和 4536 名低氟牙膏使用者。表 3 描述的是被纳入的试验的质量分析。在所纳入的研究中分配顺序产生充分, 但是对于分组隐匿均没有明确的描述。除了两项单盲试验外, 其他使用双盲法的试验充分排除了由分组导致的影响。在所有使用低氟牙膏

表 3 Meta 分析纳入研究的质量分析

试验 ID	序列产生	分组隐匿	盲法	损耗	不良反应	其他来源偏倚
Stephen 等, 1988	是	未报道	是	23%	未报道	—
Marks 等, 1992	是	未报道	是	31.1%	未报道	—
Biesbrock 等, 2001	是	未报道	是	18.5%	未报道	第一年研究完成之后学校的含氟漱口水项目被视为混杂因素
Baysan 等, 2001	是	未报道	是	7.5%	未报道	—
Stookey 等, 2004	是	未报道	是	28.5%	未报道	—
Nordstrom 和 Birkhed, 2010	是	未报道	是	无	未报道	—
Ekstrand 等, 2013	是	未报道	否	28.8%	未报道	—
Chesters, 2002	是	未报道	是	15.8%	未报道	—

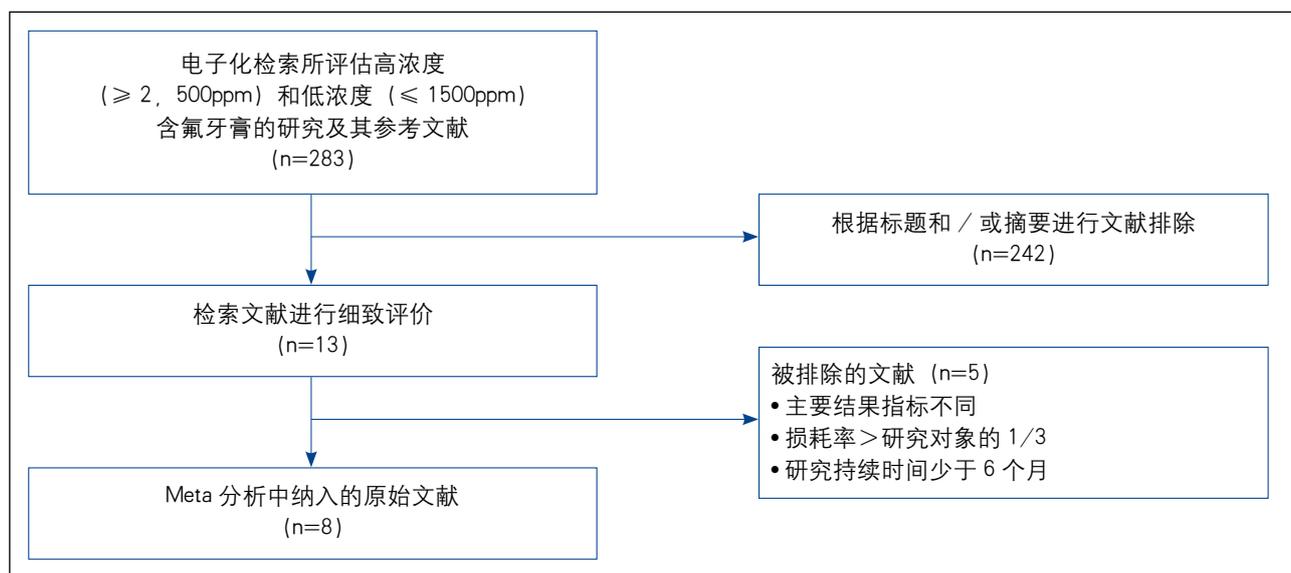


图 1 流程图: 纳入研究的选择过程

或高氟牙膏的研究中均未报告任何不良反应。在 Biesbrock 等人完成第一年的试验后，学校的含氟漱口水项目成为一个混杂因素，因此，仅提取了第一年的数据，而省略了后两年的数据。

图 2 显示了随机对照试验的 Meta 分析结果，评估了与使用高氟牙膏 ($\geq 2500\text{ppm}$) 和低氟牙膏 ($\leq 1500\text{ppm}$) 相关的龋齿增加水平。高氟牙膏的使用与较低的龋齿增加评分在统计学上显著相关 (合并平均差: -0.52 [95% CI, $-0.67, -0.37$], $p=0.00001$; 图 3)。同样，与低氟化物牙膏相比，高氟牙膏的预防效果也更强 (合并比: 52.76 [95%

CI, $19.74, 141.04$], $p=0.95$; 图 3)。

平均龋齿增量评分的评定 ($I^2=99\%$) 在不同的研究间异质性很高，所以进行了亚组分组 Meta 分析。其中有两项试验使用了 X 线片辅助龋齿诊断。我们分别合并了使用和不使用 X 线的试验。其余六项研究的亚组分析反映出 I^2 显著降低至 18% ($p=0.30$; 图 4)。漏斗图用于评估龋齿增量和高氟牙膏的预防效果。其中，垂直线表示合并的平均效应大小，虚线表示 95% 置信区间 (图 5)。表 4 列出了试验中使用和不使用高端辅助诊断工具的灵敏度分析。

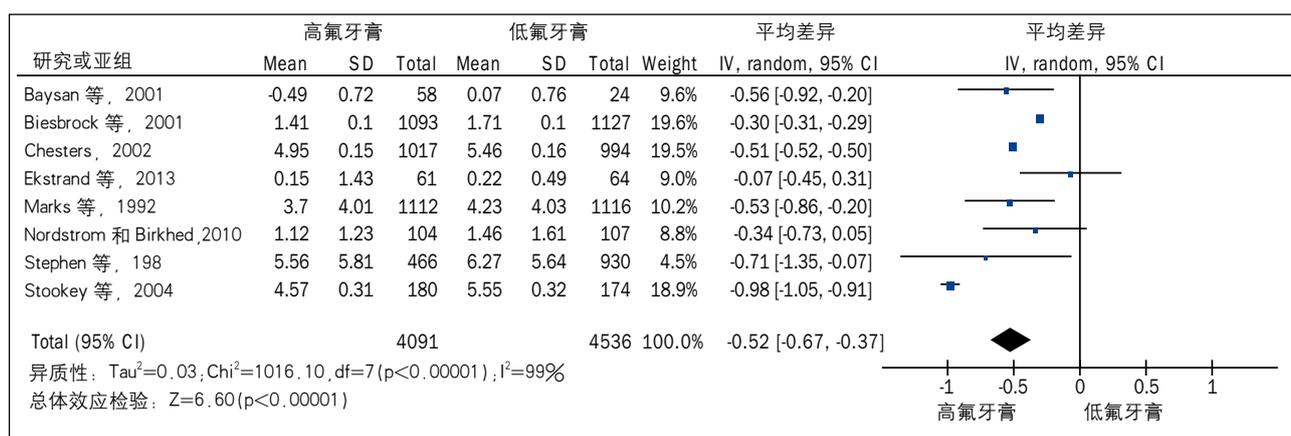


图 2 随机对照试验的 Meta 分析，评估与使用高氟牙膏 ($\geq 2500\text{ppm}$) 和低氟牙膏 ($\leq 1500\text{ppm}$) 相关的龋齿增加水平

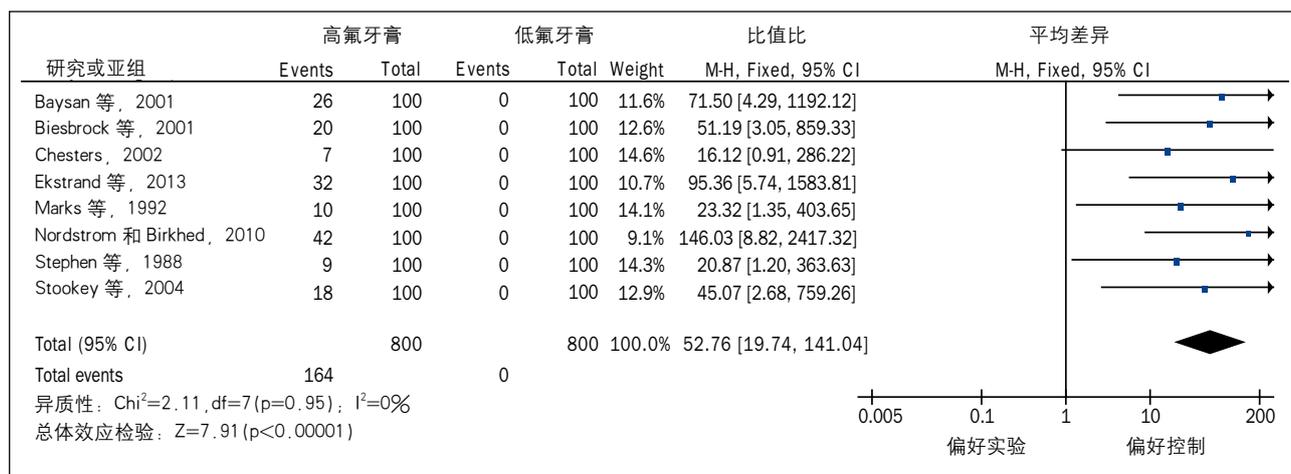


图 3 随机对照试验的 Meta 分析，评估高氟牙膏 ($\geq 2500\text{ppm}$) 和低氟牙膏 ($\leq 1500\text{ppm}$) 对龋齿进展的预防效果 (与对照组相比较计算百分比，结果取整数)

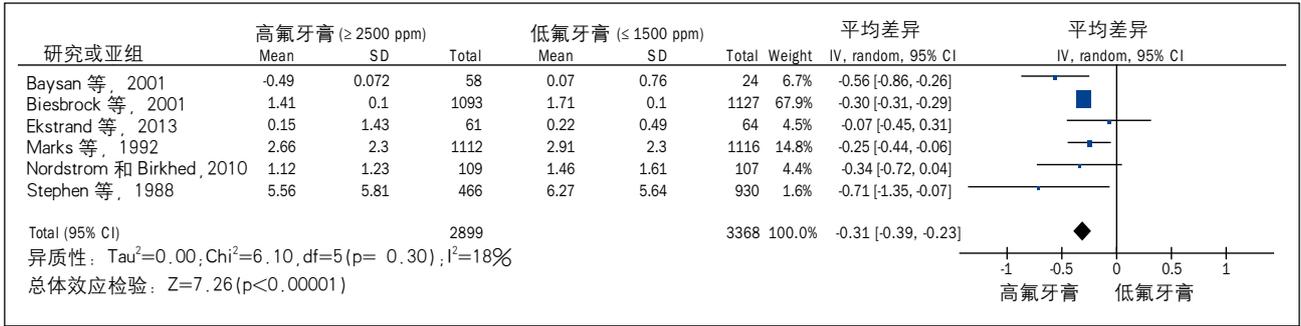


图4 对未使用高端诊断辅助的试验进行亚组分析, 评价与使用高氟牙膏 (≥ 2500 ppm) 和低氟牙膏 (≤ 1500 ppm) 相关的龋齿增加水平

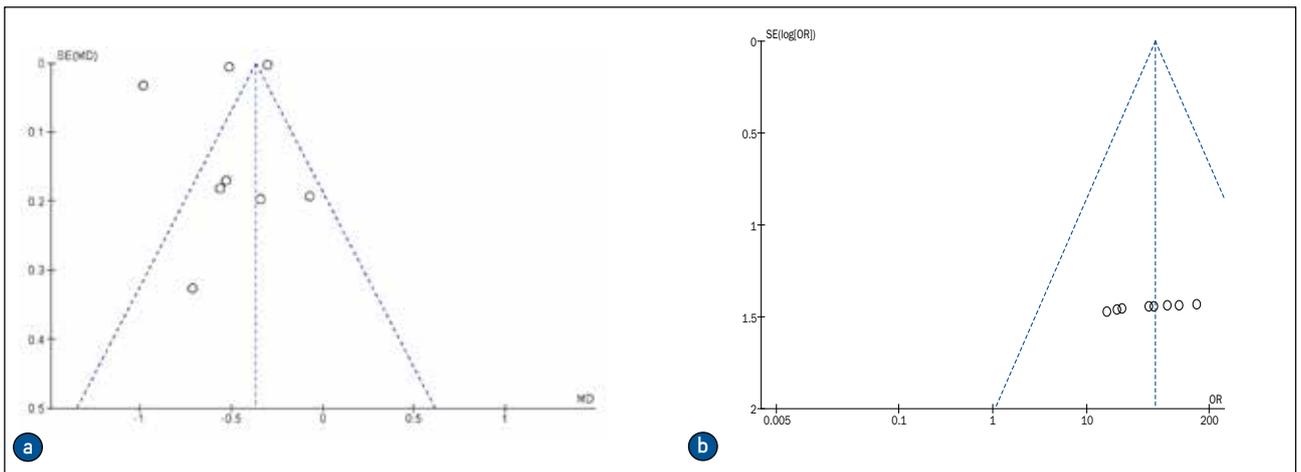


图5 漏斗图用于评估 Meta 分析纳入试验的 (a) 龋齿增加量; (b) 高氟牙膏的预防效果

4 讨论

本 Meta 分析首次比较了高氟牙膏和低氟牙膏在龋齿预防方面的获益。8 项试验被纳入分析, 其结果显示高氟牙膏的使用显著减少了龋齿的增加且具有更好的预防效果。

Meta 分析中纳入的 8 项试验均报告使用高氟牙膏的预防效果更好。当使用含氟量 5000ppm 的牙膏刷牙时, 唾液中平均氟浓度为 650 ± 270 ppm。而使用 1450ppm 牙膏时相应唾液氟浓度为 110 ± 45 ppm。使用 5000ppm 牙膏的唾液氟浓度是使用 1450ppm 牙膏的 5 倍。从这种意义上讲, 在以龋齿控制为主的公共卫生计划中, 高氟牙膏的使用可能是一个合理的方法。

评价不同试验的效应一致性是 Meta 分析的重要组成部分。Meta 分析中的异质性指的是试验结

果之间的差异。 I^2 这一指标从统计学角度描述了不同试验间由异质性而非偶然因素造成的差异的百分比。 I^2 的降低意味着原有异质性的存在是由不恰当的试验分组造成的。 0% 表示无异质性, 而数值越大则异质性越高。在本研究中, 当我们对仅使用口镜和探针诊断龋齿的试验进行分析的时候, I^2 从 99% 降低至 18% 。异质性越低越好, 因为它反映了不同试验的一致发现。Santos 等人在学龄前儿童中进行了一项 Meta 分析, 评价了低氟牙膏 (<600 ppm) 和高氟牙膏 (1000—1500ppm) 在乳牙列龋齿预防方面和影响美观的恒牙列氟斑牙方面的作用。低氟牙膏显著增加了乳牙龋的风险, 但并没有明显降低恒牙氟斑牙的风险。同样地, 在我们的实验中, 高氟牙膏也显示出更好的预防效果。由于在全球范围内的高患病率和发病率, 龋齿成为了一个主要的公共卫生问题, 尤其是在儿童中。在全球范围内,

60%—90%的学龄儿童患有已形成龋洞的龋齿。贫困和弱势群体儿童的口腔疾病更高发。不同国家和地区在履行对儿童群体健康的义务和提供儿童需求的资源方面存在很大差异。教育和信息的缺乏进一步加剧了这种情况,某些人群的预防和治疗资源并不可靠。龋病(包括根面龋)在老年人中也是一个不断升级的健康问题。根面龋是老年人失牙的主要原因,而失牙是影响老年人生活质量的最主要的口腔健康因素。全球老年人的生活状况各不相同,从家庭情况到护理设施,以及口腔卫生维护,都与最优标准相去甚远,而这些使得现有的龋病问题更加复杂。随着生活条件、经济状况的改变和龋齿数量的增加,老年人面对严峻的口腔健康挑战。

当为严重缺失公共服务的地区或国家制定龋齿预防策略的时候,重要的是要建立社区的基础设施优势,同时了解当前医疗保健系统的局限性。医疗设施、环境卫生和公共卫生改革以及卫生和生活条件的改善使各年龄段的死亡率大幅下降,由此,

衰老现象已成为21世纪的一个重要健康问题。现在人们认识到,尽管发达国家和发展中国家的老年人比例都在增长,但发展中国家目前的老龄化速度要快于发达国家。世界上三分之二的老年人生活在发展中国家,与发达国家相比,发展中国家尚未准备好应对人口动态方面的问题。老年人这一主要人口群体必须受到世界各地政策制定者的关注,他们将面临社会和卫生服务(包括口腔卫生服务)需求不断变化的挑战。

不同浓度含氟牙膏的相对防龋效果随氟化物浓度的增加而增加。高氟牙膏对高患龋风险个体更有效。高氟牙膏在公共卫生计划中的价值也可以被证明,并且可以很容易地与儿科和社区老年人计划相结合。本研究未进行年龄相关的分析,这可能是本研究的一个局限性。我们需要进一步进行基于高危人群的研究计划来评价高氟牙膏的效果,特别是在没有以社区为单位进行氟化物输送的地区。