

· 临床研究 ·

鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎的 Meta 分析

薛 莲, 周建荣[△]

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科 400016)

摘要:目的 客观评价鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎(SOM)的疗效和安全性。方法 通过检索 PubMed、Embase、中国期刊全文数据库、万方、维普数据库,收集关于鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索治疗 SOM 的相关文献。严格制订纳入和排除标准后对相关文献进行筛选,对纳入的文献进行严格的质量评价和数据提取,用 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。结果 5 个随机对照研究(RCT)共 615 耳纳入研究。在 5 个对照研究中,治疗组(鼓室注射曲安奈德+盐酸氨溴索)的疗效和对照组(鼓室注射地塞米松+盐酸氨溴索)比较; $OR(95\%CI)$ 为 4.25(2.71, 6.66),差异有统计学意义($P<0.01$);其中,2 个对照研究,治疗组(鼓室注射曲安奈德+盐酸氨溴索)与对照组(鼓膜置管)的疗效及并发症比较; $OR(95\%CI)$ 1.67(0.61, 4.60),差异有统计学意义($P=0.32$)及 $OR(95\%CI)$ 0.16(0.03, 0.94),差异有统计学意义($P=0.04$)。结论 在 SOM 的治疗中,鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索的疗效优于地塞米松联合盐酸氨溴索;鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索的疗效与鼓膜置管相当,但并发症发生率低于鼓膜置管。因此,鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索治疗 SOM 值得临床推广。

关键词: 中耳炎, 伴渗出液; Meta 分析; 曲安奈德; 盐酸氨溴索

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.27.005

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)27-3219-03

Meta analysis on intratympanic injection of triamcinolone acetonide plus ambroxol hydrochloride in treating secretory otitis media

Xue Lian, Zhuo Jianrong[△]

(Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, China, 400016)

Abstract: Objective To objectively evaluate the efficacy and safety of intratympanic injection of triamcinolone acetonide plus ambroxol hydrochloride in the treatment of secretory otitis media(SOM). Methods The related literatures on triamcinolone acetonide plus ambroxol hydrochloride in treating SOM were collected by retrieving from PubMed, Embase, CNKI, VIP, Wanfang databases. The related literatures were screened by strictly formulating the including and excluding criteria. The included literatures were performed the strict quality evaluation and the data extraction. Meta analysis was conducted by using the Review Manager 5.2 software. Results 5 randomized controlled trials(RCTs) involving 615 ears were included. In 5 RCTs, comparing the treatment group(intratympanic injection of triamcinolone acetonide plus ambroxol hydrochloride) and the control group(intratympanic injection of dexamethasone plus ambroxol hydrochloride); $OR(95\%CI)$ 4.25(2.71, 6.66), $P<0.01$; in 2 RCTs among them, comparing the efficacy and complications between the treatment group(intratympanic injection of triamcinolone acetonide plus ambroxol hydrochloride) and the control group(myringotomy with grommet insertion); $OR(95\%CI)$ 1.67(0.61, 4.60), $P=0.32$; $OR(95\%CI)$ 0.16(0.03, 0.94), $P=0.04$. Conclusion The intratympanic injection of triamcinolone acetonide plus ambroxol hydrochloride is superior to dexamethasone plus ambroxol hydrochloride in the effects for treating SOM. Its efficacy is correspond to that of myringotomy with grommet insertion, but with lower occurrence rate of complications. Therefore it deserves to be clinically promoted.

Key words: otitis media with effusion; Meta-analysis; triamcinolone acetonide; ambroxol hydrochloride

分泌性中耳炎(secretory otitis media, SOM)是以中耳积液(包括浆液、黏液、浆-黏液)及听力下降为主要特征的中耳非化脓性炎症疾病。本病在小儿的发病率很高,是引起小儿听力下降的常见原因之一。SOM 的发病机制可能与咽鼓管功能障碍、感染、免疫反应有关,而咽鼓管功能障碍可能是最主要的原因^[1]。目前,根据病因清除中耳积液、改善中耳通气引流功能是 SOM 的治疗原则^[2]。SOM 常引起患者听力下降、耳鸣、耳痛、耳闷塞感等不适,严重降低了患者的生活质量。目前,对 SOM 治疗方式及鼓室注射药物的种类很多,临床疗效及用药的安全性也不尽相同。近年来鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索治疗 SOM 的研究日益增多,疗效较好,但属于小样本、单个研究。所以,作者对鼓室注射(本文所提及的鼓室注射均是指在鼓膜穿刺抽液后再进行鼓室注射)曲安奈德联合盐酸氨

索治疗 SOM 的临床资料进行了 Meta 分析,希望能为临床治疗 SOM 的方法及药物选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 2 名研究者计算机检索 Embase、PubMed、万方、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库,检索词为:分泌性中耳炎/浆液性中耳炎/黏液性中耳炎/卡他性中耳炎/曲安奈德/地塞米松/盐酸氨溴索/鼓膜置管;secretory otitis media/otitis media with effusion/serous otitis media/mucoid otitis media/catarrhal otitis media/triamcinolone acetonide/dexamethasone/auripuncture/ambroxol hydrochloride/myringotomy。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究设计:针对分泌性中耳炎采用 2 种治疗方法的临床随机对照试验(RCT)。语种包括中、英文;(2)

研究对象:符合《实用耳鼻咽喉科学》^[3] SOM 诊断标准,排除鼻咽部肿瘤、鼓室粘连硬化、腺样体肥大、中耳胆脂瘤及肉芽肿、糖尿病、血液系统等疾病;(3)干预措施:鼓室注射曲安奈德+盐酸氨溴索、地塞米松+盐酸氨溴索、鼓膜置管,各组可合并其他相同基础治疗。

1.2.2 排除标准 (1)未对两种治疗方法进行比较;(2)非临床随机对照研究;(3)无效:非治疗性研究;(4)并发症:数据结果和信息不全的研究。

1.3 疗效评价标准 总有效数=治愈数+有效数。(1)治愈:临床症状消失,鼓膜正常,气导听阈提高大于 20 dB,声导抗鼓室曲线为 A 型;(2)有效:临床症状减轻,鼓膜基本正常,气导听阈提高 10~20 dB,声导抗鼓室曲线为 A 型或 C 型;(3)临床症状无缓解,听力无提高,声导抗鼓室曲线表现为 C 或 B 型;(4)治疗后若患者出现耳漏、咽鼓管狭窄、感染,均视为并发症。

1.4 文献质量评价 2 名研究员分别根据 Jadad 量表^[4]对纳入文献进行质量评价。评价项包括:随机分配方法、盲法、隐藏方法、随访。总评分为 7 分,1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究。

1.5 资料提取 由 2 名评价者各自提取纳入文献中的相关数据,意见不一致时由第 3 名评价者协助解决。提取的资料包括第一作者、样本数量、干预措施、有效例数、随访时间、并发症等。

1.6 统计学处理 利用 RevMan5.2 软件对所提取数据进行分析。首先判断研究是否有异质性。若 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 表示同类研究无异质性,采用固定效应模型;如果 $P\leq 0.1$ 且 $I^2\geq 50\%$ 表示组间有异质性,采用随机效应模型;若 $P\leq 0.1$ 且

无法判断异质性来源,采取描述性分析。采用 Egger 等的漏斗图评价发表偏倚,如果对称,说明纳入文章不存在明显的发表偏倚;如有缺角则说明存在发表偏倚。森林图的垂直线表示无效应线,当 95%可信区间(confidence interval,CI)不包括 1 时,表示相比较的组间差异有统计学意义;包括 1 时则差异无统计学意义。计数资料的有效率采用比值比(odds ratio,OR)及 95%CI 表示,计量资料的效应量采用加权均数差或标准化均数差及 95%CI 表示,如果各临床试验提供的数据不能进行 Meta 分析,则只对其进行描述性的定性分析。

2 结 果

2.1 检索结果 初筛出 89 篇文献,剔除重复文献,阅读文题和摘要后剔除不相关及不满足纳入标准的文献,仔细阅读全文后最终纳入 5 篇^[5-9]文献,全为中文。

2.2 纳入研究文献的质量评价及研究特征

2.2.1 纳入研究的一般特征 (1)研究对象:5 篇文献纳入 615 耳;(2)干预措施:治疗组均在鼓膜穿刺抽液后向鼓室注射曲安奈德+盐酸氨溴索,对照组在鼓膜穿刺抽液后向鼓室注射地塞米松+盐酸氨溴索或鼓膜置管;其中各研究合并的基础治疗略有不同。治疗周期均为 1 次/周,治疗 4 周。随访时间:除 1 篇^[9]为 2 个月外,其余都为 3 个月;(3)结局指标:2 种治疗方法的疗效及安全性。治疗组和对照组在年龄、性别、病程周期、病情等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表示各组间基线相似,见表 1。

2.2.2 质量评价 研究的 5 篇文献均为 RCT,按 Jadad 量表进行评分。文献资料评价见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	样本(耳)	干预措施	有效数量(耳)	注射频率及时间	随访时间	并发症例数
何本均 2012	A:70 B:72	A:盐酸氨溴索+曲安奈德+基础治疗 B:地塞米松+基础治疗	A:62 B:51	1 次/周,连续 4 周	3 月	未提及
余 颢 2011	A:40 B:40 C:40	A:盐酸氨溴索+曲安奈德+基础治疗 B:地塞米松+盐酸氨溴索+基础治疗 C:鼓膜置管+基础治疗	A:35 B:25 C:33	1 次/周,连续 4 周	2 月	A:1 B:1 C:5
王殿杰 2012	A:46 B:46	A:盐酸氨溴索+曲安奈德+基础治疗 B:地塞米松+盐酸氨溴索+基础治疗	A:41 B:29	1 次/周,连续 4 周	3 月	未提及
周宣言 2009	A:73 B:75	A:盐酸氨溴索+曲安奈德+基础治疗 B:地塞米松+盐酸氨溴索+基础治疗	A:62 B:45	1 次/周,连续 4 周	3 月	A:0 B:0
童明才 2012	A:41 B:41 C:41	A:盐酸氨溴索+曲安奈德+基础治疗 B:地塞米松+盐酸氨溴索+基础治疗 C:鼓膜置管+基础治疗	A:39 B:27 C:37	1 次/周,连续 4 周	3 月	A:0 B:0 C:3

A:治疗组;B:鼓室药物注射对照组;C:鼓膜置管组。

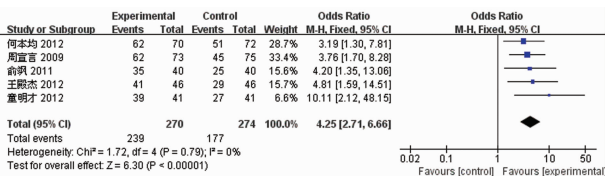


图 1 两组药物鼓室注射治疗 SOM 有效率

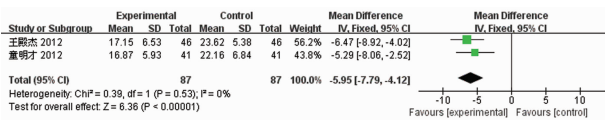


图 2 两组药物鼓室注射后气导平均听阈降低效率

2.3 疗效分析

2.3.1 治疗组(鼓室注射曲安奈德+盐酸氨溴索)与对照组(鼓室注射地塞米松+盐酸氨溴索)的疗效比较 (1)各研究间不存在异质性($P=0.83, I^2=0\%$),选用固定效应模型进行分析 $RR=4.25, 95\%CI (2.71, 6.66)$ (图 1)。2 项研究^[7,9]对 2 种治疗前后气导平均听阈进行了描述,分析后显示 2 种治疗差异有统计学意义 $[MD=-5.95, 95\%CI (-7.79, -4.12)]$ (图 2)。2 项研究^[6,8]对 2 种治疗前后的骨导阈值大于 25 dB 的例数进行了统计,对其进行描述性分析:治疗组发生率为 4.8%,对照组发生率为 24.9%;(2)敏感性分析:分别剔除权重最高文献、权重最低文献、改变效应模型,结果无明显变化,说明本研究稳定性较好,结果较可靠;(3)漏斗图不对称,表明本次纳入研究存在发表偏倚(图 3)。

表 2 纳入文献质量评价					
文献资料	随机方法	盲法采用	隐藏方法	随访	Jadad 得分
何本均 ^[5] ,2012	明确	未采用	不明确	明确	4
俞斌 ^[6] ,2011	不明确	未采用	不明确	明确	3
王殿杰 ^[7] ,2012	不合理	未采用	不明确	明确	2
周宣言 ^[8] ,2009	不明确	未采用	不明确	明确	3
董明才 ^[9] ,2012	不明确	未采用	不明确	明确	3

2.3.2 治疗组(鼓室注射曲安奈德+盐酸氨溴索)与对照组(鼓膜置管) 2 项研究^[6,9]对治疗组和对照组的疗效及并发症进行了对照,各组间不存在异质性($P=0.75, I^2=0\%$),结果分别为: $RR=1.67, 95\%CI (0.61, 4.60), P=0.32$ (图 4)及 $RR=0.16, 95\%CI (0.03, 0.94), P=0.04$ (图 5)。

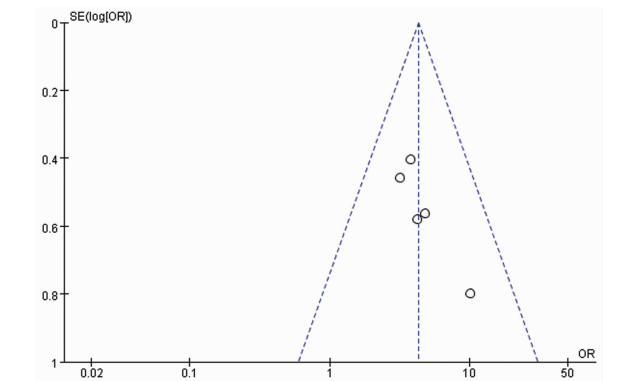


图 3 发表偏倚漏斗图

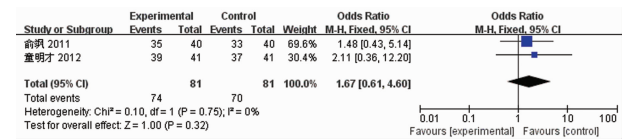


图 4 鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索与鼓膜置管的疗效

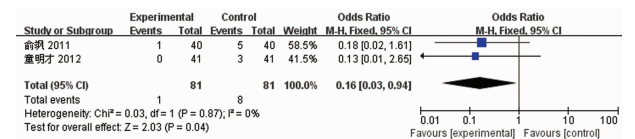


图 5 鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索与鼓膜置管的并发症

3 讨 论

目前,对 SOM 的治疗还没有确切的方案,常用的有鼓膜

穿刺或鼓膜穿刺抽液后鼓室注射药物、咽鼓管吹张、鼓膜置管等^[10]。同时鼓室注射药物的种类繁多,且无确切的疗效分析。常用的药物有抗生素、糖皮质激素、促排痰剂、表面活性物质等^[11]。在 SOM 的治疗中,地塞米松不仅有抗炎的作用,还能激活上皮钠通道的活性和促进依赖上皮钠通道的液体吸收,而起到治疗作用^[12]。但由于地塞米松注射后吸收快,药物作用时间短,需反复注射,从而可能导致鼓室腔粘连纤维化。而曲安奈德是一种人工合成的长效肾上腺皮质激素,具有抗炎作用,作用时间长,持续约 2~3 周。Lino 等^[13]研究表明曲安奈德鼓室内注射后在内耳的血药浓度高、作用时间长,SOM 临床治疗效果优于地塞米松。中耳黏膜的上皮细胞为呼吸上皮细胞^[2],咽鼓管黏膜有类似肺泡表面的活性物质。盐酸氨溴索能促进中耳和咽鼓管黏膜类表面活性物质的分泌,并抑制中性粒细胞释放过氧化氢,其还能够促进耳道纤毛的摆动并加快分泌物排出^[14]。

本文纳入了 5 篇关于鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索治疗 SOM 的 RCT,研究结果显示鼓室注射药物的治疗组有效率高于对照组($P<0.01$);治疗组降低气导听阈优于对照组($P<0.01$);治疗组骨导阈值大于 25 dB 发生率低于对照组。表明鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索能有效改善患者临床症状,降低平均听导阈值及骨导阈值大于 25 dB 发生率。2 项研究^[6,9]结果表明治疗组与对照组疗效差异无统计学意义($P=0.32$),并发症发生率差异有统计学意义($P=0.04$),这表明鼓室注射曲安奈德联合氨溴索和鼓膜置管相比,疗效相当,但并发症发生率低。何水安等^[15]研究表明鼓膜穿刺抽液和鼓膜置管的有效率无统计学差异,但鼓膜置管的并发症高于鼓膜穿刺。与置管相比,鼓膜穿刺操作简便、费用低、手术风险低、损伤小、并发症少。去除权重及改变效应模型后对研究结果无明显影响。但漏斗图中各点不对称,说明存在发表偏倚。

当然本研究还存在其他局限:纳入研究的文献质量不高、纳入篇数较少,Jadad 评分只有 1 篇为高质量,4 篇低质量,有可能产生选择、结果的测量偏倚;原始样本量较小,纳入研究全为中文,需要更多的大样本、高质量的 RCT 来论证支持;干扰措施中,除了治疗和对照组的用药外,研究对象还联合了其他的辅助治疗,如抗生素、鼓室吹张等,增加了混杂因素,这都有可能影响分析结果及论证强度。

综上所述,在 SOM 的治疗中,鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索的疗效优于地塞米松联合盐酸氨溴索;鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索的疗效与鼓膜置管相当,但并发症发生率低于鼓膜置管。因此,鼓室注射曲安奈德联合盐酸氨溴索治疗 SOM 值得临床推广。

参考文献:

[1] Barati B, Omrani MR, Okhovat AR, et al. Effect of nasal beclomethasone sprays in the treatment of otitis media with effusion[J]. Res Med Sci, 2011, 26(4): 509-515.

[2] Kalu SU, Hall MC. A study of clinician adherence to treatment guidelines for otitis media with effusion[J]. WJ, 2010, 109(1): 15-20.

[3] 孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 2.

[4] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. (下转第 3224 页)

平最高。而 Yan 等^[12] 在中国汉族人群 128 例冠心病患者和 119 例健康人中均未检测出 C+1444T 位点 TT 型,且发现 CC 携带者的血清水平较高。本研究发现,AMI 组与对照组的 CRP 基因 C+1444T 位点 CC 和 CT 基因型之间血清 CRP 水平差异均无统计学意义,表明该研究人群 AMI 患者和无冠脉狭窄的非 CAD 者血清 CRP 水平均不受 CRP 基因 C+1444T 多态性的影响。鉴于目前相关研究结论的不同,本中心将继续扩大样本量,结合多地区人群做进一步研究。

参考文献:

[1] 何国平,戚猛,高磊,等. CRP 基因 C+1444T 多态性与中国苏皖地区汉族人群 ACS 的易感性无关[J]. 南京医科大学学报,2011,31(4):522-525.

[2] Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, et al. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events[J]. Ann Hum Genet, 2005, 69(6):623-638.

[3] Wang Q, Hunt SC, Xu Q, et al. Association study of CRP gene polymorphisms with serum CRP level and cardiovascular risk in the NHLBI family heart study[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291(6):2752-2757.

[4] 赵磊,周新,郑芳,等. 冠心病患者 C 反应蛋白 C+1444T 基因多态性的研究[J]. 中国老年学杂志,2005,25(6):637-640.

[5] 刘志忠,吕虹,方芳,等. C 反应蛋白基因 C+1444T 多态性与缺血性脑卒中的相关分析[J]. 中国实验诊断学,2009,13(5):609-612.

[6] Suk DJ, Chasman DI, Cannon CP, et al. Influence of genet-

ic variation in the C-reactive protein gene on the inflammatory response during and after acute coronary ischemia[J]. Ann Hum Genet, 2006, 70(6):705-716.

[7] Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study[J]. Atherosclerosis, 2001, 154(3):681-689.

[8] Shakhnovich PM, Sukhinina TS, Barsova RM, et al. Polymorphism C+1444T of C-reactive protein gene and C-reactive protein concentration in blood serum of healthy people and patients with myocardial infarction[J]. Kardiologiia, 2010, 50(8):4-12.

[9] Pai JK, Mukamal KJ, Rexrode KM, et al. C-reactive protein(CRP) gene polymorphisms, CRP levels, and risk of incident coronary heart disease in two nested case-control studies[J]. PLoS One, 2008, 3(1):1395.

[10] Kolz M, Koenig W, Müller M, et al. DNA variants, plasma levels and variability of C-reactive protein in myocardial infarction survivors: results from the AIRGENE study[J]. Eur Heart J, 2008, 29(10):1250-1258.

[11] 朱名安,周有利,吕军,等. C 反应蛋白基因多态性 1444C>T 与血清 CRP 水平的相关性分析[J]. 鄞阳医学院学报,2007,26(1):13-15.

[12] Yan M, Zhao L, Zheng F, et al. The relationship between gene polymorphism and CRP level in a Chinese Han population[J]. Biochem Genet, 2007, 45(1/2):1-9.

(收稿日期:2013-05-15 修回日期:2013-05-27)

(上接第 3221 页)

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Controlled Clinical Trials, 1996, 17(1):1-12.

[5] 何本军. 鼓室内注射曲安奈德和盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎的疗效观察[J]. 海峡药学, 2012, 24(5):118-119.

[6] 俞飒. 不同方法治疗分泌性中耳炎的疗效比较[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2011, 11(3):153-155.

[7] 王殿杰. 盐酸氨溴索联合曲安奈德治疗分泌性中耳炎 46 例疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(13):173-174.

[8] 周宣岩,陶谦,张峰,等. 鼓室注射曲安奈德和盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎疗效分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2009, 17(4):380-381.

[9] 童明才. 不同方法治疗成人分泌性中耳炎疗效对比分析[J]. 中国现代医药杂志, 2012, 14(11):32-34.

[10] Keereweer S, Metselaar RM, Dammers R, et al. Chronic serous otitis media as a manifestation of temporal meningioma[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2011, 73(5):287-290.

[11] 李西平,戴海江. 分泌性中耳炎的治疗现状与思考[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2007, 14(8):467-469.

[12] Eun JS, Sung HK, Hun YP, et al. Activation of epithelial sodium channel in human middle ear epithelial cells by dexamethasone[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 602(2/3):383-387.

[13] Lino Y, Nagamine H, Kakizaki K, et al. Effectiveness of instillation of triamcinolone acetonide into the middle ear for eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006, 97(6):761-766.

[14] Sekiyama K, Otori J, Matsune S, et al. The role of vascular endothelial growth factor in pediatric otitis media with effusion[J]. Auris Nasus Larynx, 2011, 38(3):319-324.

[15] 何水安. 鼓膜置管和穿刺治疗儿童分泌性中耳炎的疗效观察[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2008, 8(2):121.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-22)