

- 的影响[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2011, 40(5): 611 - 613
- 3 Pu J, Liu Z, Yang L, *et al.* Applications of pressure control ventilation volume guaranteed during one - lung ventilation in thoracic surgery[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(4): 1094 - 1098
- 4 代志刚. 容量与压力控制通气模式对单肺通气肺内分流及氧合的影响[D]. 石河子:石河子大学, 2010
- 5 Kerut EK, Bourgeois B, Serio J, *et al.* Intrapulmonary shunts and its implications for assessment in stroke and divers with type II decompression illness[J]. *Echocardiography*, 2014, 31(1): 3 - 4
- 6 Kinsey CM, Estepar RS, Zhao Y, *et al.* Invasive adenocarcinoma of the lung is associated with the upper lung regions[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(2): 145 - 150
- 7 卢增停, 王立勋. 单肺通气期间非通气侧肺持续低压吹氧对肺内分流及氧合的影响[J]. 河北医药, 2012, 34(8): 1180 - 1181
- 8 林飞, 潘灵辉, 钱卫, 等. 单肺通气时低潮气量复合呼气末正压在开胸手术中的临床应用[J]. 广西医科大学学报, 2012, 29(2): 216 - 218
- 9 Ferrari G, De Filippi G, Elia F, *et al.* Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation[J]. *Crit Ultrasound J*, 2014, 6(1): 8
- 10 Cozzi DA, Ceccanti S. Pathophysiology of intrapulmonary right - to - left shunt in infants with obstructive apnea[J]. *Chest*, 2013, 144(1): 360 - 361
- 11 Kornblith LZ, Kutcher ME, Callcut RA, *et al.* Mechanical ventilation weaning and extubation after spinal cord injury: a Western Trauma Association multicenter study[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 75(6): 1060 - 1069
- 12 Yoshimura T, Ueda K, Kakinuma A, *et al.* Bronchial blocker lung collapse technique: nitrous oxide for facilitating lung collapse during one - lung ventilation with a bronchial blocker[J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(3): 666 - 670
- 13 Ferrando C, Mugarra A, Gutierrez A, *et al.* Setting individualized positive end - expiratory pressure level with a positive end - expiratory pressure decrement trial after a recruitment maneuver improves oxygenation and lung mechanics during one - lung ventilation[J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(3): 657 - 665
- 14 Saporito A, Lo Piccolo A, Franceschini D, *et al.* Thoracic ultrasound confirmation of correct lung exclusion before one - lung ventilation during thoracic surgery[J]. *J Ultrasound*, 2013, 16(4): 195 - 199
- 15 Ngodngamthaweesuk M, Attanawanich S, Kijjanon N. Video - assisted thoracic surgery lobectomy for lung cancer in Ramathibodi Hospital[J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(7): 819 - 823
- 16 Tomasi R, Von Dossow - Hanfstingl V. Critical care strategies to improve neurocognitive outcome in thoracic surgery[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014, 27(1): 44 - 48
- 17 Ju NY, Gao H, Huang W, *et al.* Therapeutic effect of inhaled budesonide (Pulmicort(R) Turbuhaler) on the inflammatory response to one - lung ventilation[J]. *Anaesthesia*, 2014, 69(1): 14 - 23

(收稿日期:2014 - 09 - 03)

(修回日期:2014 - 09 - 16)

糖皮质激素联合盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎疗效的系统评价

李智量 屈季宁

摘要 **目的** 系统评价糖皮质激素联合盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎的效果。**方法** 通过检索 Medline、EMbase、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Data)等数据库,以“secretory otitis media、exudative otitis media、non - suppurative otitis media、ambroxol hydrochloride、mucosolvan、triamcinolone、dexamethasone、prednisone、curative effect”和“分泌性中耳炎、渗出性中耳炎、非化脓性中耳炎、盐酸氨溴索、沐舒坦、曲安奈德、地塞米松、泼尼松(强的松)、疗效”作为主题词检索以常规治疗组为对照组,盐酸氨溴索为干预组治疗分泌性中耳炎的随机对照试验研究(RCT)的相关文献,并辅以手工检索进行文献追索。对纳入文献进行严格的质量评价,由 2 名研究者分别进行数据统计,并进行 Meta 分析。**结果** 治疗组共 314 耳,对照组共 288 耳。Meta 分析结果显示,糖皮质激素联合盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎的效果优于常规治疗($P < 0.05$),其总有效率合并 OR 及其 95% CI 为 3.23 (2.16 ~ 4.82)。**结论** 糖皮质激素联合盐酸氨溴索应用利于分泌性中耳炎的治疗。

关键词 分泌性中耳炎 盐酸氨溴索 糖皮质激素 疗效

中图分类号 R76 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.03.030

作者单位:430060 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科

通讯作者:屈季宁,电子信箱:q62871738@126.com

Effect of Glucocorticoids Combined with Ambroxol Hydrochloride on Secretory Otitis Media: A Meta-analysis. Li Zhiliang, Qu Jining.

Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To evaluate the effects of glucocorticoids combined with ambroxol hydrochloride on secretory otitis media. **Methods** Randomized, controlled trials (RCT) of glucocorticoids combined with ambroxol hydrochloride in the treatment of secretory otitis media, published in Medline, EMbase, CNKI, VIP and Wanfang Data, were collected. The methodological quality of the trials and the valid data were evaluated by Meta-analysis. **Results** Five RCTs were included in this study. Meta analysis showed that the effect of the treatment group was better than the control. The general OR and 95% CI for the overall efficacy were 3.23 (2.16-4.82). **Conclusion** Glucocorticoids combined with ambroxol hydrochloride is benefit for the treatment of secretory otitis media.

Key words Secretory otitis media; Ambroxol hydrochloride; Glucocorticoids; Effect

分泌性中耳炎 (secretory otitis media, SOM) 是以中耳积液为特征的中耳非化脓性炎性疾病, 临床表现为听力下降、耳鸣、耳痛、耳闷塞感等症状, 是儿童及成人常见的引起听力下降的原因之一^[1]。目前 SOM 的发病机制尚不明确, 可能与咽鼓管功能障碍、感染、免疫反应、食管管反流等有关。分泌性中耳炎的治疗方法较多, 包括非手术治疗与手术治疗, 非手术治疗以抗生素、保持鼻腔及咽鼓管通畅、促纤毛运动及排泄功能和糖皮质激素类药物为主; 手术治疗以咽鼓管吹张、鼓膜穿刺抽液、鼓膜切开术和鼓室置管术为主^[2]。本研究目的在于通过 Meta 分析, 探讨糖皮质激素联合盐酸氨溴索应用治疗分泌性中耳炎是否优于常规治疗。以期对分泌性中耳炎临床用药提供循证医学证据。

资料与方法

1. 文献纳入标准: (1) 研究设计: 糖皮质激素联合盐酸氨溴索对分泌性中耳炎的疗效的随机对照试验 (RCT)。语种为中英文。(2) 研究对象和干预措施: 鼓膜穿刺有积液抽出, 排除鼻咽部、鼻腔及中耳占位性病变等引起的 SOM, 排除合并有严重糖尿病、血液系统疾病等病例。分泌性中耳炎患者实验组接受盐酸氨溴索联用糖皮质激素及基础治疗, 对照组接受糖皮质激素及基础治疗。(3) 疗效判断指标: 治疗后总有效率。参照《实用耳鼻咽喉科学》标准^[3]。以自觉症状、耳内镜表现、纯音测听和声导抗为评判项目, 评判治疗后的总有效率。

2. 文献排除标准: ①非随机对照研究; ②观察性研究; ③文献数据不全或无法获得全文; ④对照组为空白对照。

3. 检索策略: 计算机检索如下数据库: Medline、EMbase、中国知网 (CNKI)、维普数据库 (VIP) 和万方数据库 (Wanfang Data)。文献检索起止时间为建库至 2014 年, 语言为中英文。英文检索词为: “secretory otitis media、exudative otitis media、non-suppurative otitis media、ambroxol hydrochloride、mucosolvan、triamcinolone、dexamethasone、prednisone、curative effect”。中文检索词为: “分泌性中耳炎、渗出性中耳炎、非化脓性中耳炎、盐酸氨溴索、沐舒坦、曲安奈德、地塞米松、泼尼

松 (强的松)、疗效”。检索文献为建库至 2014 年。根据检索词进行检索, 对获得的文献的参考文献也进行筛选。

4. 文献质量评价: 由 2 名课题组人员根据已确定的统一标准, 对纳入文献进行审查和评价, 确定符合入选标准的文献。最后 2 名课题组人员根据纳入标准进行讨论, 形成最终作出纳入或排除的决定。由 2 名课题组人员根据偏倚风险评估方法对纳入 RCT 进行评估, 必要时根据第 3 方意见进行商议, 最后达成一致意见。基于系统评价的结果, 应用 Jadad 量表评价证据质量, 评价项目包括随机方法、盲法采用、隐藏方法、随访^[4]。总评分 7 分, 1~3 分为低质量研究, 4~7 分为高质量研究。

5. 资料提取: 阅读全文后由 2 名研究人员对资料进行提取并交叉核对, 内容包括: 样本的入选标准和样本量, 抽样和分组的方法和过程, 研究对象的基本资料, 干预措施, 疗效判断指标, 评定时间, 结论等。

6. 统计学方法: 应用 Review Manager 5.2 对数据进行分析。采用 Q 检验对数据进行异质性检验, 采用 I^2 对数据进行异质性定量分析, 以 $P=0.10$ 为检验水准。无异质性时研究采用固定效应模型进行, 有异质性时研究采用随机效应模型。总有效率合并效应值采用 OR 及其 95% CI 表示, 发表偏倚检验通过漏斗图进行。

结 果

1. 纳入研究的一般情况: 初检出相关文献 104 篇, 其中中文 63 篇, 外文 41 篇。剔除重复发表及明显不符合纳入标准的文献, 经过阅读文题和摘要, 纳入 21 篇临床对照研究。进一步查找和阅读全文, 排除其中的非随机对照试验和无对照组的临床试验后, 最终纳入 5 篇 RCT。纳入研究的一般情况详见表 1。

2. 纳入研究的基本特征和质量评价: 纳入的单个研究患者最多为 120 例, 最少为 60 例, 治疗组共 314 耳, 对照组共 288 耳。纳入的 5 篇 RCT 的分组随机方法均不明确, 且盲法不清楚; 偏倚风险高。文献 [5]~文献 [9] 质量评价表见表 2。

3. Meta 分析结果: 本研究共有 5 篇文献符合纳入标准, 其中治疗组 314 耳, 对照组 288 耳。对复查

表 1 纳入研究的一般情况

纳入研究	样本	干预措施	结局指标及评定时间	结论
崔新颜等 (2011 年) ^[5]	干预组 30 例 41 耳 对照组 30 例 37 耳	干预组:盐酸氨溴索 + 泼尼松 + 基础治疗 对照组:泼尼松 + 基础治疗	①自觉症状 ②耳镜检查 ③纯音测听及声导抗 治疗前,治疗后 2 周	运用盐酸氨溴索口服治疗分泌性中耳炎有较满意疗效
舒诚华等 (2012 年) ^[6]	干预组 50 例 62 耳 对照组 50 例 60 耳	干预组:曲安奈德 + 盐酸氨溴索 + 基础治疗 对照组:曲安奈德 + 基础治疗	①自觉症状 ②耳镜检查 ③纯音测听及声导抗 治疗前,治疗后 1 周	运用盐酸氨溴索鼓室注射辅助治疗分泌性中耳炎,可明显提高常规治疗的效果
陈志龙 (2011 年) ^[7]	干预组 40 例 62 耳 对照组 40 例 60 耳	干预组:盐酸氨溴索 + 泼尼松(强的松) + 基础治疗 对照组:泼尼松(强的松) + 基础治疗	①自觉症状 ②耳内镜 ③纯音测听 + 声导抗 治疗前,治疗后 1 周	分泌性中耳炎在常规治疗的基础上加用盐酸氨溴索可以获得更好的疗效
姜岚等 (2008 年) ^[8]	干预组 62 例 80 耳 对照组 42 例 60 耳	干预组:盐酸氨溴索 + 泼尼松(强的松) + 基础治疗 对照组:泼尼松(强的松) + 基础治疗	①自觉症状 ②耳内镜 ③纯音测听 + 声导抗 治疗前,治疗后 1 周	在常规治疗的基础上加用盐酸氨溴索可明显提高分泌性中耳炎的治疗有效率
周宣岩等 (2009 年) ^[9]	干预组 60 例 73 耳 对照组 60 例 75 耳	干预组:盐酸氨溴索 + 曲氨奈德 + 基础治疗 对照组:地塞米松 + 基础治疗	①自觉症状 ②声导抗 治疗前,治疗后 12 周	鼓室注射盐酸氨溴索和曲氨奈德治疗分泌性中耳炎操作简单,安全有效

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
崔新颜等(2011 年) ^[5]	不清楚	不清楚	不明确	明确	4
舒诚华等(2012 年) ^[6]	不清楚	不清楚	不明确	明确	3
陈志龙(2011 年) ^[7]	不清楚	不清楚	不明确	明确	4
姜岚等(2008 年) ^[8]	不清楚	不清楚	不明确	明确	3
周宣岩等(2009 年) ^[9]	不清楚	不清楚	不明确	明确	4

组进行总有效率异质性检验显示,各研究间异质性差异无统计学意义($Q = 2.40, I^2 = 0\%, P = 0.660$,图 1)。应用固定效应模型进行合并效应分析,合并 OR 及其 95% CI 为 3.23(2.16 ~ 4.82)。提示盐酸氨溴

索治疗分泌性中耳炎复查时效果是对照组的 3.23 倍。通过本次研究可以认为,糖皮质激素联合盐酸氨溴索应用利于分泌性中耳炎的治疗($Z = 5.74, P = 0.000$)。

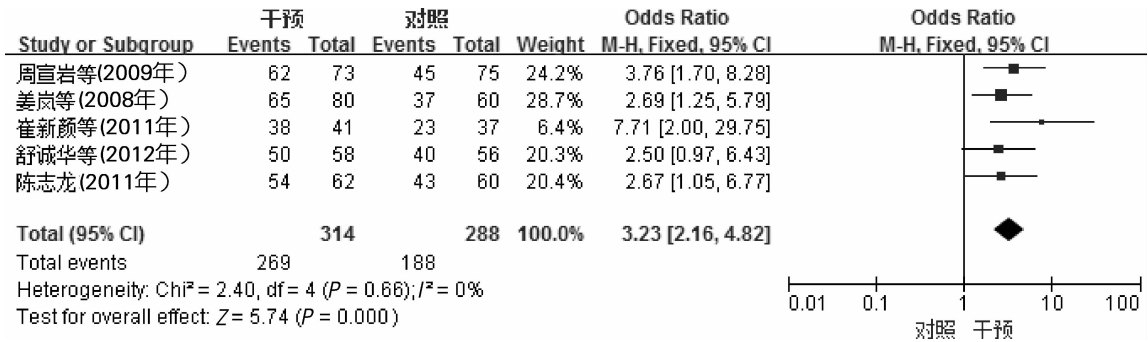


图 1 复查组总有效率比较森林图

4. 发表偏倚分析:本研究对纳入文献的发表偏倚通过漏斗图进行检验,“漏斗图”图示分析,结果显示

可能存在发表偏倚(图 2)。本次研究纳入文献的基本特征均提及均衡可比。然而,各文献对随机方法、

双盲及随访描述的仍不够详尽。

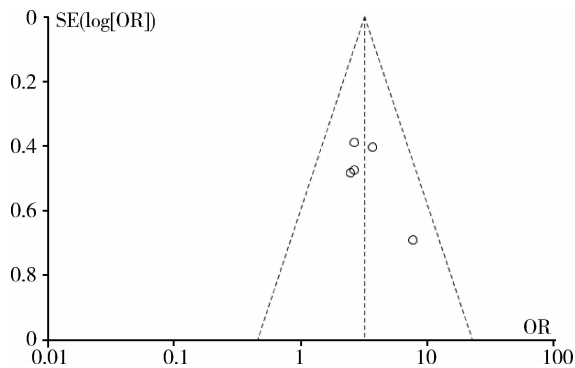


图2 发表偏倚漏斗图

讨 论

SOM 是临床多见病,其发病机制有多种学说,治疗方法亦各不相同,其发生可能与咽鼓管功能障碍、感染、免疫反应、胃食管反流等有关^[10]。SOM 的治疗应根据病因清除中耳积液、改善中耳通气引流功能^[11]。目前常用的治疗包括药物治疗、鼓膜穿刺、置管、咽鼓管吹张等。药物治疗包括抗生素、皮质类固醇激素、黏液促排剂、表面活性物质等。皮质类固醇激素在治疗 SOM 中表现为较强的抗炎作用,可有效地抑制细胞反应,减少炎性介质的合成释放,还能促进液体吸收,从而起治疗作用^[12]。有研究认为在治疗变态反应性疾病引起的分泌性中耳炎,鼓室内注射曲安奈德效果优于地塞米松^[13]。在新近的研究中认为,盐酸氨溴索可以作用于咽鼓管和中耳黏膜,刺激其表面活性物质合成,能调节纤毛运动,对抗氧自由基的破坏作用并促进分泌物排出^[14]。大多数研究者认为在 SOM 患者中应用抗生素可达治疗效果,但也有学者存在争议^[15]。鼓膜穿刺置管应用广泛、安全方便,但仍有研究者认为对患儿 SOM 是否行鼓膜穿刺置管需谨慎考虑^[16]。在本研究的数据统计中可见在治疗分泌性中耳炎上,糖皮质激素联合盐酸氨溴索应用的干预组治疗效果是对照组的 3.23 倍。

本 Meta 分析结果提示,糖皮质激素联合盐酸氨溴索应用利于分泌性中耳炎的治疗。因为纳入文献的样本量较小,文献质量 Jadad 评分较低,有可能产生选择、结果的测量偏倚,各研究者对疗效的判断标准仍不够客观,所以今后还需进一步确立客观的疗效判断标准。本次研究所纳入的文献对联合用药的不良反应报道较少,在以后的临床研究中还需进一步进行观察。盐酸氨溴索是近年来出现的治疗 SOM 的一

种新方法,对其远期安全性和有效性的研究还不够彻底,还需对盐酸氨溴索治疗 SOM 进行多中心、大样本、详细的观察和研究。

参考文献

- 1 Yaman H, Yilmaz S, Guclu E, *et al.* Otitis media with effusion: recurrence after tympanostomy tube extrusion[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74(3):271-274
- 2 Keereweere 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
- 3 黄选兆,汪吉宝.实用耳鼻咽喉科学[M].北京:人民卫生出版社,1998:837-848
- 4 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12
- 5 崔新颜,董金霞.盐酸氨溴索治疗儿童急性分泌性中耳炎的疗效观察[J].山西医药杂志:上半月,2011,40(1):65-66
- 6 舒诚华,洪丽,曾英.氨溴索鼓室注射辅助治疗分泌性中耳炎的疗效[J].齐齐哈尔医学院学报,2012,35(5):614-615
- 7 陈志龙.盐酸氨溴索治疗分泌性中耳炎的疗效观察[J].内蒙古中医药,2011,30(14):84
- 8 姜岚,崔玮.盐酸氨溴索治疗急性分泌性中耳炎[J].中国临床药理学杂志,2008,17(6):381-382
- 9 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
- 10 Kvaerner KJ, Kristiansen HA, Russell MB. Otitis media history, surgery and allergy in 60-year perspective: a population-based study [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74(12):1356-1360
- 11 Kalu SU, Hall MC. A study of clinician adherence to treatment guidelines for otitis media with effusion[J]. *WMJ*, 2010, 109(1):15-20
- 12 Choi JY, Kim SY, Son EJ, *et al.* Dexamethasone increases fluid absorption via Na⁺/H⁺ exchanger (NH3) 3 activation in normal human middle ear epithelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 536(1-2):12-18
- 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, Ohori 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 van Zon A, van der Heijden GJ, van Dongen TM, *et al.* Antibiotics for otitis media with effusion in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 9:CD009163
- 16 Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, *et al.* Tympanostomy tubes and developmental outcomes at 9 to 11 years of age[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(3):248-261

(收稿日期:2014-07-23)

(修回日期:2014-09-11)