

· 临床研究 ·

# 鼓膜穿刺与鼓膜置管治疗鼻咽癌 放疗后分泌性中耳炎的 Meta 分析

宾翔, 周永, 张诚, 甘媚

(广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 广西南宁 530021)

**摘要:** 目的 应用 Meta 分析方法评价鼓膜穿刺与鼓膜置管治疗鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 放疗后分泌性中耳炎 (secretory otitis media, SOM) 的疗效差异, 为临床治疗选择提供依据。方法 电子检索 Pubmed、Embase 及中文期刊数据库 (CBM, CNKI 及 CSTJ), 获取对照鼓膜穿刺与鼓膜置管治疗 NPC 放疗后 SOM 的临床研究资料; 用 Stata 9.2 统计软件包进行 Meta 分析。结果 共纳入符合要求的研究 5 篇, 合计患者 352 例 (484 耳); Meta 分析结果显示两者在有效率上的差异无统计学意义 [RR = 1.02, 95% CI (0.78, 1.32)]; 而鼓膜置管组并发症的发生率高于鼓膜穿刺组 [RR = 0.25, 95% CI (0.14, 0.44)]。结论 在 NPC 放疗后 SOM 患者的初次治疗中, 鼓膜穿刺和鼓膜置管的疗效相似, 鼓膜置管比鼓膜穿刺更易发生并发症。以上分析结果提示, 对于初次治疗的患者选择并发症发生率相对较小的鼓膜穿刺更合理。

**关键词:** 鼻咽癌; 放疗; 分泌性中耳炎; 鼓膜穿刺; 鼓膜置管; Meta 分析

中图分类号: R764.2; R739.63 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2011)06-0438-06

## Auripuncture and Grommet Insertion for Postirradiation Secretory otitis media in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma : A Meta - analysis

BIN Xiang, ZHOU Yong, ZHANG Cheng, et al.

(Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**Abstract:** **Objective** Secretory otitis media (SOM) is one of the most common complications in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) after radiotherapy. Both auripuncture and grommet insertion are promising operation techniques to treat postirradiation SOM. However, it is still controversial that which therapy is more beneficial. This meta-analysis was undertaken to compare curative effect between auripuncture and grommet insertion for postirradiation SOM and to provide suggestion for clinical treatment choice. To make this analysis, Pubmed, Embase, CBM, CNKI and CSTJ were searched by March 2011 for relative clinical trials; STATA 9.2 was used for conducting the statistical analysis. Finally, 5 trials with 352 patients and 484 ears were included. The results of the meta-analysis showed that there was no significant difference in the effective rate between the two therapies [RR = 1.02, 95% CI (0.78, 1.32)], yet grommet insertion has higher complication rate [RR = 0.25, 95% CI (0.14, 0.44)]. According to the results, auripuncture and grommet insertion are similar in therapeutic effect for SOM after radiotherapy in patients with NPC. However, grommet insertion has higher risk of complications. **Results** Indicate that, for the first treated patients, it is more reasonable to choose the treatment of auripuncture for its relatively less incidence rate of complication.

**Key words:** Nasopharyngeal Carcinoma; Radiotherapy; Secretory Otitis Media; Auripuncture; Grommet Inser-

tion ; Meta - analysis

鼻咽癌 ( nasopharyngeal carcinoma , NPC ) 放疗后并发的分泌性中耳炎 ( secretory otitis media , SOM ) 是 NPC 放疗后最常见的并发症之一。SOM 的发病机制与多种因素有关,一般认为放疗后咽鼓管功能受损是导致 SOM 的主要原因。由 SOM 产生的听力下降、耳闷、耳鸣及头痛等症状,严重影响着患者的生存质量。目前对 NPC 放疗后 SOM 治疗的主要方法有药物治疗、鼓膜穿刺抽液、鼓膜切开排液、鼓膜切开置管、鼓膜部分切除、咽鼓管置管以及综合治疗等。其中鼓膜穿刺和鼓膜置管是两种最为常用的手术方法。近年来,相继有旨在比较这两种疗法的临床对照研究报道,但结论不一。为明确两种疗法究竟有何优劣,哪一种更值得在临床上推广,笔者对 NPC 放疗后 SOM 鼓膜穿刺抽液与鼓膜置管治疗的临床研究资料进行了 Meta 分析,对其临床疗效进行综合分析评价,以期为临床医师在治疗方法的选择上提供有价值的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

由 3 名研究者分别进行文献检索,出现不同意见时,由第 4 名研究者协助解决。电子检索 Pubmed、Embase 以及中文期刊数据库 ( CBM、CNKI 和 CSTJ ), 检索文献起始时间均为从建库起至 2011 年 3 月。检索关键词为鼻咽癌 ( nasopharyngeal carcinoma ), 放疗 ( radiotherapy ), 分泌性中耳炎 ( secretory otitis media )。文献检索无语种限制;检索范围包括从参考文献中筛选。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:前瞻性临床随机或半随机对照研究。②研究对象:鼻咽癌放疗前无 SOM,放疗后并发 SOM 的患者。③干预措施:鼓膜穿刺抽液和鼓膜置管治疗,可合并使用药物等其他辅助治疗。④随访时间:3 个月以上。

1.2.2 排除标准 ①回顾性研究。②非治疗性的研究。③非比较鼓膜穿刺抽液与

鼓膜置管法治疗鼻咽癌放疗后 SOM 的研究。④没有提供足够数据和信息的研究。

### 1.3 质量评价

首先参照 Shekele 等<sup>[1]</sup> 1999 年制定的临床证据评价标准对文章质量进行分级。对于随机对照研究,其质量水平按 Jadad 量表<sup>[2]</sup> 进行评价。总评分 5 分,1~2 分为低质量研究,3~5 分为高质量研究。

### 1.4 资料提取

至少由 2 名研究者分别对纳入的文献提取相关数据和资料。出现不同意见时,由第 3 名研究者协助解决或请求专家意见。提取的资料包括作者、样本数、干预措施和结局变量 ( 有效、无效、并发症 ) 等。

### 1.5 疗效评价

疗效评价包括客观指标、并发症以及患者主观症状的改善情况<sup>[3]</sup>。①痊愈:症状消失,鼓膜标志清或愈合良好,纯音测听气骨导差 < 10 dB,鼓室导抗图为 A 型。②好转:症状改善,鼓膜愈合良好或遗留鼓膜穿孔,纯音测听气骨导差较治疗前减少 10 dB 以上,鼓室导抗图 A 型或 C 型或 B 型 ( 遗留鼓膜穿孔时 )。③无效:症状无改善,鼓室导抗图 B 型且纯音测听气骨导差减少 < 10 dB。④并发症:治疗后出现耳漏、肉芽及鼓室粘连,以上一项者。⑤患者主观症状包括耳鸣、耳聋、耳胀及头痛等。

### 1.6 资料分析

采用 Stata9.2 软件包进行分析。当实验结果不存在异质性时,以固定效应模型分析;存在异质性时,以随机效应模型分析。同时对结果进行敏感性检验。必要时,根据纳入实验的类型、方法进行亚组分析。对于无法进行 Meta 分析的资料采用描述性分析。应用 Begg 和 Egger 等<sup>[4-5]</sup> 制作相应的漏斗图以评价发表偏倚。若做出的漏斗图对称或统计结果显示  $P > 0.05$ , 则说明纳入文章不存在明显发表偏倚。文中使用相对危险度 ( risk ratio , RR ) 以及 95% 可信区间 ( confidence interval , CI ) 描述有效率及并发症的合并情况。在有效率合并统计中,RR 表示鼓膜穿刺组的有效率是鼓膜置管组的

几倍。当  $RR > 1$  时,表示鼓膜穿刺的有效率高于鼓膜置管组;当  $RR < 1$  时,则表示相反的结果;当  $RR = 1$  时,代表两种手术方法的有效率无差别。在并发症的合并统计中, $RR$  表示鼓膜穿刺组并发症的发生率是鼓膜置管组的几倍。当  $RR > 1$  时,表示鼓膜穿刺组并发症的发生率高于鼓膜置管组;当  $RR < 1$  时,表示鼓膜穿刺组并发症的发生率低于鼓膜置管组;当  $RR = 1$  时,代表两种手术方法的并发症发生率相同。森林图的垂直线 ( $RR = 1$ ) 代表无效应线,当研究的 95% CI 包含 1 时,说明研究的效应在比较的组间差异无统计学意义;相反地,若研究的 95% CI 不包含 1 时,则说明研究的效应在比较的组间差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

3 名研究人员检索结果一致,共检索出文献 222 篇(外文数据库 81 篇,中文数据库 141 篇)。经阅读文题与摘要初筛后,67 篇文献因重复而被排除,另 150 篇文献也因不符合纳入标准而被排除。最后纳入 5 篇文献(为 2007~2009 年发表的临床研究)进行本次 Meta 分析。其中中文文献 4 篇<sup>[6-9]</sup>,英文文献 1 篇<sup>[10]</sup>(图 1)。

### 2.2 纳入文献特征

2.2.1 文献质量 对纳入的 5 篇文献按照临床证据评价标准<sup>[1]</sup>进行评价:I a 级(来自多中心联合的大规模随机对照研究),0 篇;I b 级(来自单个研究中心、样

本量足够多的随机对照研究研究),3 篇<sup>[6,8-9]</sup>;II a 级(没有随机设计的临床对照试验),2 篇<sup>[7,10]</sup>。3 篇随机对照研究<sup>[6,8-9]</sup>均未描述随机分配方法,亦未提及盲法的采用;其中 2 篇<sup>[8-9]</sup>详细描述了退出与失访的理由;这 3 篇研究的 Jadad 评分中,2 篇<sup>[8-9]</sup>为 2 分,1 篇<sup>[6]</sup>为 1 分,均为低质量的随机对照研究,存在偏倚可能性大。

2.2.2 纳入研究的一般资料 ① 观察对象:5 篇文献共纳入观察对象 352 例(男 234 例,女 118 例),合计观察患耳数 484 耳(鼓膜穿刺组 211 耳,鼓膜置管组 273 耳)。各个试验观察对象 56~112 例,平均年龄间隔为 40~48.8 岁;观察患耳数 64~145 耳。② 干预措施:纳入的各个研究均对患耳实施鼓膜穿刺抽液与鼓膜置管对照治疗;各研究合并的辅助治疗均在鼻腔鼻咽部清理的基础上加用药物冲洗,所用药物略有不同。③ 随访时间:各研究的随访时间均不相同,最长 2 年,最短 3 个月。总体资料详见表 1。

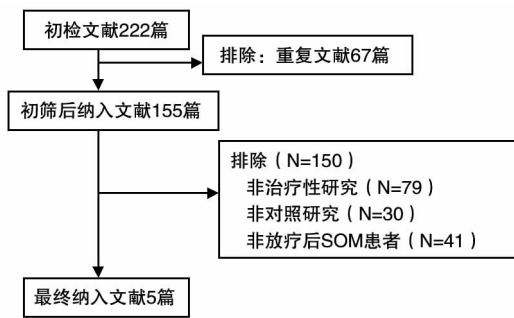


图 1 文献检索流程图

表 1 基线资料

作者(年份)	随访时间	例数	耳数	年龄(平均)	合并治疗方式
游舟(2007)	10 月	60	76	43	鼻腔鼻咽部清理,加沐舒坦
陈建超(2008)	1 年	60	109	未统计	鼻腔鼻咽部清理,加地塞米松、糜蛋白酶
YaoDongXu(2008)	2 年	64	90	48.8	鼻腔鼻咽部清理,加地塞米松、糜蛋白酶
梁健刚(2009)	3 月	112	145	42	鼻腔鼻咽部清理,加沐舒坦
乔静(2009)	6 月	56	64	40	鼻腔清理,加沐舒坦,微波照射

### 2.3 Meta 分析

2.3.1 有效率 因各研究间存在异质性 ( $X^2 = 16.35$ ,  $P = 0.003$ ),故选用随机效

应模型。结果显示两种治疗在有效率上差异无统计学意义 [ $RR = 1.02$ , 95% CI (0.78, 1.32)] (图 2)。敏感性分析:分

别采用固定效应模型和随机效应模型进行资料合并,RR(95%CI)分别为0.98(0.87,1.11)和1.02(0.78,1.32),合并结果无逆转(图3);根据纳入文献的研究类型,排除质量较差的2篇<sup>[7,10]</sup>半随机对照研究,对3篇<sup>[6,8,9]</sup>随机对照研究进行Meta分析,排除后合并有效率[RR=1.21,95%CI(0.74,1.99)](图4),提示与排除前无变化。排除了权重最大的文献,排除前后RR(95%CI)分别为1.02(0.78,1.32)和1.04(0.88,1.22),仍提示无变化(图5),敏感性分析提示结果尚稳健。

2.3.2 并发症 5篇研究间不存在异质性( $X^2 = 6.36, P = 0.174$ ),故选用固定效应模型。结果显示两种治疗在并发症上的差异有统计学意义[RR=0.25,95%CI(0.14,0.44)](图6),鼓膜置管比鼓膜穿刺抽液更易发生并发症。敏感性分析:排除了权重最大的文献,排除前后RR(95%CI)分别为0.25(0.14,0.44)和0.37(0.20,0.68),提示无变化(图7),结果尚稳健。5篇研究中仅3篇<sup>[6-7,10]</sup>报道了并发症的类型,共计344耳(鼓膜穿刺141耳,鼓膜置管203耳)。对此,笔者进行了描述性分析。结果显示:鼓膜穿刺组穿孔发生率为5%,耳流脓或合并外耳道炎症发生率为0.7%;鼓膜置管组穿孔发生率为13%,耳流脓或合并外耳道炎症发生率为7%。

2.3.3 发表偏倚 漏半图较为对称,表明纳入文献不存在明显的发表偏倚。分析结果显示此次纳入的文献存在发表偏倚(Begg test,  $P = 0.806$ ; Egger test,  $P = 0.350$ ),见图8。

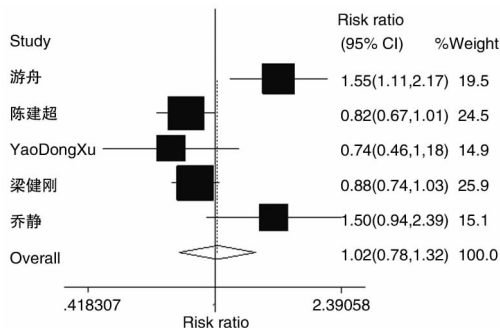


图 2 有效率森林图

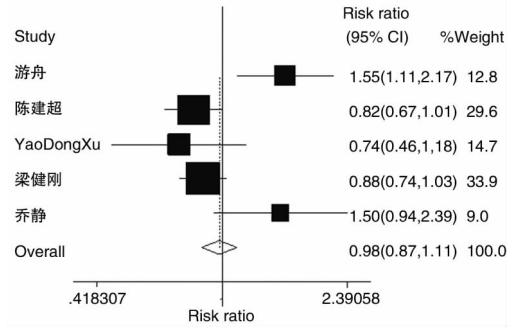


图 3 有效率敏感性分析

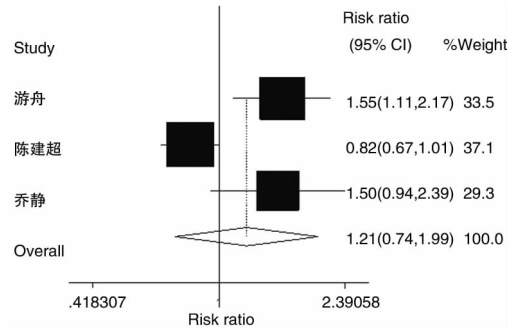


图 4 有效率敏感性分析

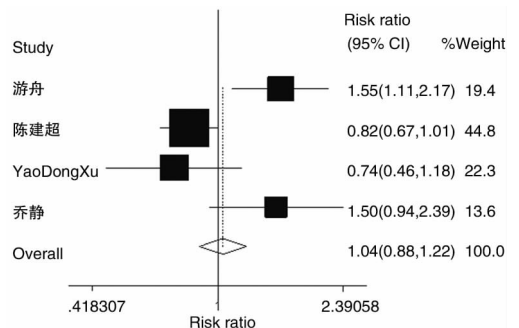


图 5 有效率敏感性分析

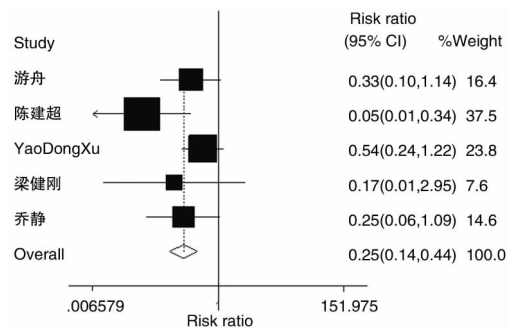


图 6 并发症森林图

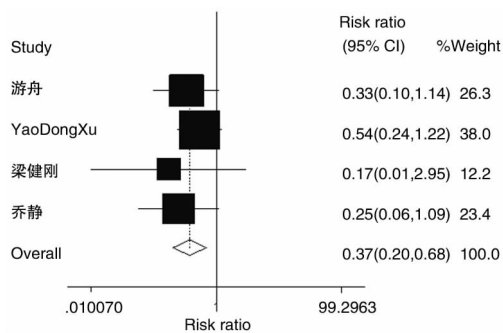


图 7 并发症敏感性分析

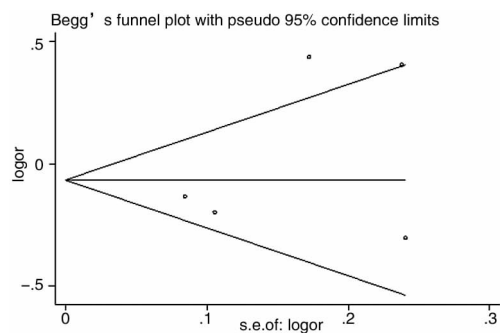


图 8 发表偏移图

### 3 讨论

目前对 NPC 放疗后 SOM 的治疗尚无规范性方案,鼓膜穿刺和鼓膜置管是较常用的两种手术治疗方法。鼓膜穿刺使用最为普遍,一些研究认为,穿刺治疗的效果显著,并发症却很低,不少研究者<sup>[11-12]</sup>建议采取多次反复抽吸的方法治疗。鼓膜置管能使鼓室腔与外界相通,使咽鼓管两端压力保持较长时间的平衡,以利于中耳负压和积液恢复和清除;置管期间疗效显著,并且延长了复发的时间,但治疗的并发症发生率较高。Ho 等<sup>[13]</sup>报道耳漏和穿孔的发生率分别为 49% 和 29%,skinner 等<sup>[14]</sup>研究更是发现顽固性耳漏的发生率可高达 68%。因此,用鼓膜切开置管治疗 NPC 放疗后 SOM 受到了一些学者的质疑。

为了比较鼓膜穿刺与鼓膜置管何者更适合治疗 NPC 放疗后的 SOM,笔者进行了本次 Meta 分析。对于初次治疗的 NPC 放疗后 SOM,这两种治疗方法的疗效相当,但鼓膜置管的并发症发生率明显高于鼓膜穿刺。

以上的分析结果提示:对于初次治疗的 NPC 放疗后的 SOM,选择并发症发生率相对较小的鼓膜穿刺方法更合理。但本研究尚存在以下局限:①纳入的研究质量均不高,5 篇研究仅 3 篇为随机对照研究,且这 3 篇研究的 Jadad 评分均为低分,说明在该领域研究的深度与广度有限,存在偏倚的可能性较大。②5 篇研究的干预措施除了鼓膜穿刺和置管对照治疗外,还分别合并有不同的给药冲洗等辅助治疗,增加了研究间的混杂因素。③纳入研究篇数较少,会导致发表偏倚分析的敏感性降低。④纳入的 5 篇研究,在治疗有效率上显示出了较大的异质性,这也是本次 Meta 分析的一个缺陷。⑤ 5 篇研究均没有对患者主观症状的改善有统一的量化描述,缺乏对患者主观症状改变的关注与评估。

关于 NPC 放疗后 SOM 的针对治疗研究,近年来明显增多,但存在一些明显不同的观点,一般都是使用比较单一的方法。鼓膜穿刺或切开实际上是目前采用最多的、有的甚至是唯一使用的手术方法。这可能与忽略、甚至是没有考虑到 NPC 放疗后的 SOM 与普通 SOM 的病因机制不同有关。研究显示<sup>[15]</sup>放疗后并发有咽鼓管异常开放和咽鼓管阻塞两大性质完全不同类型的咽鼓管功能障碍;咽鼓管阻塞则是 NPC 放疗后 SOM 的原因,而在咽鼓管阻塞中不但有程度不同的完全阻塞和不全阻塞,还存在性质不同的咽鼓管粘连或无咽鼓管粘连;放疗后咽鼓管功能障碍的性质和程度将影响分泌性中耳炎治疗的转归,治疗手段应该有针对性,临床上少见在治疗上把咽鼓管功能状况与治疗方法相结合的研究。本研究主要反映了 NPC 放疗后 SOM 初次治疗中鼓膜穿刺与鼓膜置管的比较。对于一些咽鼓管功能严重损害而不能逆转的患者,长期或反复的鼓膜置管对患者主观症状的改善是明显的<sup>[3]</sup>;笔者<sup>[16]</sup>曾首先报道采用鼓膜部分切除术的方法选择性治疗 SOM 的研究,结果也是良好的。因此,对于 NPC 放疗后 SOM 的治疗,应该结合咽鼓管功能障碍的性质和程度,选择具有针对性的方法,在治疗的效果上要更注重患者的主观改善。

(下转第 449 页)