

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.023

庆大霉素与糖皮质激素治疗梅尼埃病效果的 Meta 分析

龙 宇,江 洪,陈丽鸿,赵 辉

(重庆医科大学附属永川医院耳鼻咽喉-头颈外科学,重庆永川 402160)

[摘要] **目的** 比较庆大霉素(IG)与糖皮质激素(GC)治疗梅尼埃病的疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、OVID、Cochrane Library、MEDLINE、CNKI、万方等数据库,检索时间为建库至 2014 年 6 月;手工检索相关杂志纸质版。对纳入的文献进行评价,用 RevMan 5.2 软件进行统计分析。**结果** 共纳入 7 篇随机对照试验。Meta 分析结果显示:在控制眩晕方面,IG 优于 GC,差异有统计学意义($P<0.05$);在听力改善方面,GC 与 IG 的差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** GC 治疗梅尼埃病对眩晕改善效果不如 IG;GC 与 IG 在听力改善方面无明显差异。

[关键词] 庆大霉素类;糖皮质激素类;梅尼埃病;系统评价

[中图分类号] R764.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)20-2805-04

Effect of gentamicin and glucocorticoid on meniere's disease:a Meta analysis

Long Yu,Jiang Hong,Chen Lihong,Zhao Hui

(Department of Otolaryngology,Head and Neck Surgery,the Affiliated Yongchuan Hospital of
Chongqing Medical University,Yongchuan,Chongqing 402160,China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the efficacy of gentamicin(IG) versus Glucocorticoids(GC) in treatment of Meniere disease. **Methods** Literature was retrieved online in PubMed,OVID,Cochrane Library,MEDLINE,CNKI and Wanfang database up to June 2014. Relevant magazines were retrieved manually. The included studies was assessed and Meta analysis was performed with RevMan 5.2 software. **Results** Seven randomized controlled trials (RCTs) were finally included. Meta analyses showed that:in terms of improvement of vertigo,IG group was more effective than GC group,the difference was statistically significant ($P<0.05$);in terms of hearing improvement,there was no significant difference between GC group and IG group ($P>0.05$). **Conclusion** In terms of improvement of vertigo,the effect of GC group is inferior to IG group;in terms of hearing improvement,there was no significant difference between GC group and IG group.

[Key words] gentamicins;glucocorticoids;Meniere disease;systematic review

梅尼埃病(Meniere's disease,MD)是一种特发性内耳疾病,病因仍不明确,治疗上主要是以改善内淋巴循环、或破坏、切除前庭系统达到控制眩晕为目的^[1-3]。目前尚无统一的治疗标准,归结起来大体包括一般治疗、药物治疗、手术治疗。由于 MD 至今没有确切的病因,全球尚无公认的特效治疗药物,治疗方案也不规范。本研究希望通过对两种方案治疗 MD 的临床研究进行系统评价,明确两种方案在控制眩晕效果、听力改善等方面是否存在差异,为临床选择 MD 治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究国内外关于庆大霉素(gentamicin,IG)与糖皮质激素(glucocorticoids,GC)治疗 MD 的随机对照试验(randomized controlled trial,RCTs),无论是否采用盲法、隐藏分配方案、公开发表。纳入标准:符合美国耳鼻咽喉头颈外科学会(AAO-HNS)标准、中华医学会耳鼻咽喉科学分会(2006)公布的梅尼埃的诊断标准:(1)发作性旋转性眩晕 2 次或 2 次以上,每次持续 20 min 至数小时;(2)波动性听力损失,随病情进展听力损失逐渐加重;至少 1 次纯音测听为感音神经性听力损失;(3)伴有耳鸣和(或)耳胀满感;(4)排除其他疾病引起的眩晕。排除标准:(1)非随机对照的临床试验、自身交叉对照试验;(2)排除其他原因引起的眩晕;(3)不能获得全文或准确提

取原始数据的研究;(4)除 IG、GC 外还合用了其他药物。干预措施:试验组 180 例患者,鼓室内注射 IG 20~40 mg/mL,治疗时间 1~5 周;对照组 175 例患者,鼓室内注射 GC 1.0~62.5 mg/mL,治疗时间 9 d 至 3 个月。结局指标:(1)眩晕改善情况;(2)听力改善情况。

初检获得相关文献 156 篇。去除重复的文献剩余 116 篇,阅读题目及摘要剩下 11 篇文献进入全文筛选。同一研究重复发表 2 篇,全文数据不全 2 篇,雷同文献的文献 0 篇。最终纳入研究文献 7 篇,包括中文 3 篇、英文 3 篇、土耳其语 1 篇。各个研究基线情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。纳入的 1 篇英文不清楚随机分配方法,剩余的 6 篇文献均提及“随机分配”,但均未描述随机分配方法,均未提及分配隐藏方案。7 篇文献均未报道盲法情况。1 篇土耳其语文献有退出或失访,报道了原因,数据完整,3 篇中文、3 篇英文文献均无失访或缺失,报道了完整的结果数据。所有研究均无选择性报道结果。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索 PubMed、OVID、Cochrane Library、MEDLINE、CNKI、万方等数据库中中英文数据库,检索时间为建库至 2014 年 6 月。中文检索词为:IG、GC、地塞米

松、甲基泼尼松龙、梅尼埃病等。英文检索词有 gentamicin; glucocorticoids; dexamethasone; methyl prednisolone; Meniere disease; systematic review 等。

1.2.2 原始文献的筛选方法 起初由 2 名研究人员浏览文献标题和摘要,挑选出与本系统评价相关的随机对照试验,继而认真阅读初选文献的全文,挑选出符合纳入标准的文献。如果筛选过程中,双方意见不一致,双方商议解决,如有必要请第三方(项目负责人)评断。

纳入文献	样本(n)		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	
蔡邦等 ^[4] 2013	14	14	IG	地塞米松	①②
云维琳等 ^[5] 2007	25	25	IG	地塞米松	①②
仇继兵等 ^[6] 2012	27	22	IG	甲基泼尼松龙	①②
Akkuzu 等 ^[7] 2006	24	21	IG	地塞米松	①②
Sennaroglu 等 ^[8] 2001	16	24	IG	地塞米松	①②
Casani 等 ^[9] 2012	32	28	IG	地塞米松	①②
Gabra 等 ^[10] 2013	42	41	IG	甲基泼尼松龙	①②

①:眩晕改善率;②:听力改善率。

1.2.3 质量评价 采取 Cochrane 协作网举荐的方法,按照如下 6 条准则对纳入研究进行质量评价:(1)随机方法准确与否;(2)分配方案隐藏情况;(3)采取盲法情况;(4)失访及退出情况;(5)有无选择性报告研究结果;(6)基线是否可比。对每条标准按照“是”、“否”、“不清楚”进行评价。假如 6 条标准全部满足,则质量 A 级;假如个中任意一条为部分满足,则质量 B

级;假如个中任意一条全部不满足,则质量 C 级。

1.3 统计学处理 采取 RevMan5.2 软件对研究进行统计分析。计量资料选用均数差(MD),计数资料选用比值比(OR),各效应量均以 95%CI 表示。采用 P 、 I^2 衡量相同研究的统计量是否存在异质性。研究若无异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$),则采取固定效应模型进行分析;若有异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$),分析其中原因,然后进行亚组分析。

2 结 果

2.1 眩晕改善的 Meta 分析 各研究结果间异质性差异无统计学意义(眩晕改善: $P=0.13$, $I^2=40\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,在眩晕改善方面 IG 优于 GC,差异有统计学意义($OR=4.31$, 95%CI: 2.48~7.51, $P<0.01$),见图 1。

2.2 听力改善的 Meta 分析 各研究结果间异质性无统计学意义(听力改善: $P=0.43$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,在听力改善方面 IG 与 GC 比较,差异无统计学意义($OR=0.56$, 95%CI: 0.27~1.15, $P=0.12$),见图 2。

2.3 敏感性分析 全部资料中蔡邦等^[4]文献样本量最小,排除此文献后再次对剩余文献进行 Meta 分析。采用固定效应模型进行 Meta 分析。 $OR=4.68$, 95%CI: 2.62~8.37。总体效应检验 $Z=5.20$, $P<0.05$,与原结果相近,见图 3。采用随机效应模型计算,结果显示随机效应模型所得($OR=3.87$, 95%CI: 1.68~8.91, $P=0.001$),与固定效应模型所得结果相似,见图 4。

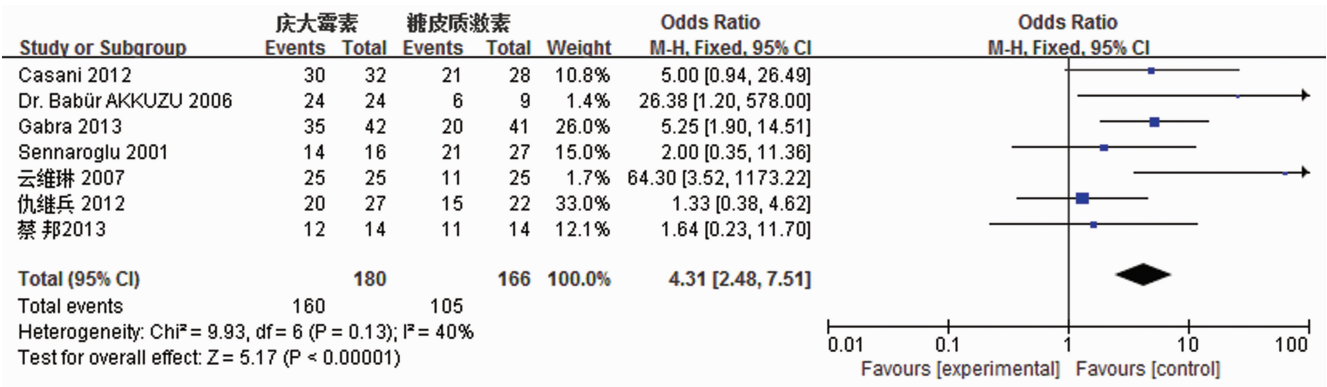


图 1 IG 与 GC 在眩晕改善方面的 Meta 分析

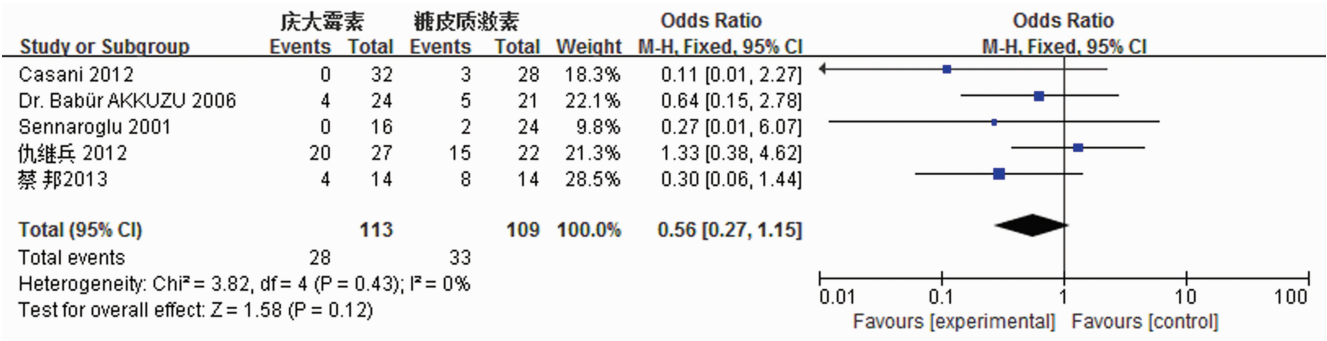


图 2 IG 与 GC 在听力改善方面的 Meta 分析

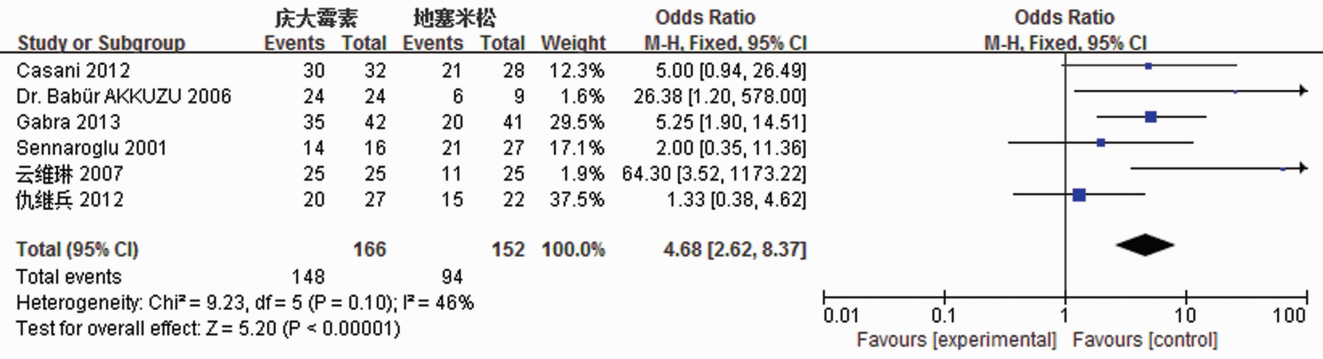


图 3 排除样本量较小文献 IG 与 GC 在眩晕改善方面的 Meta 分析

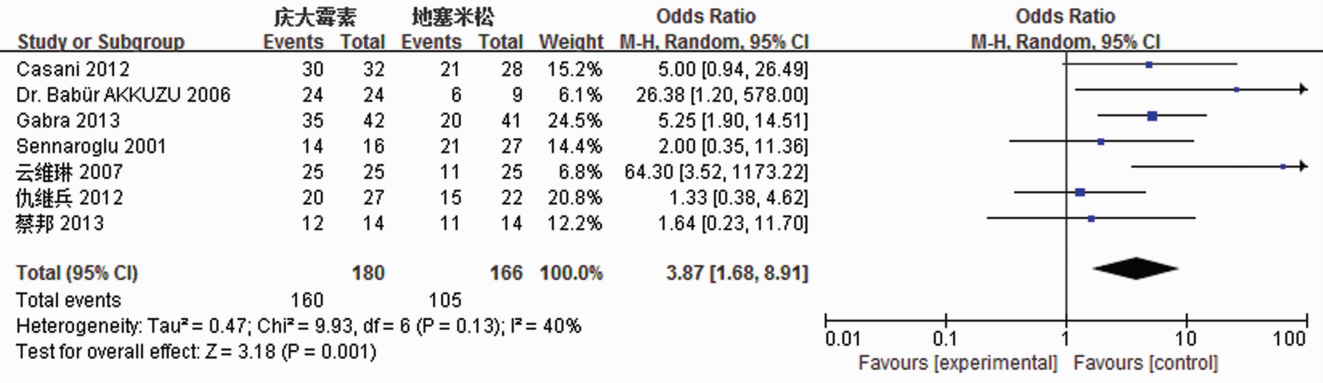


图 4 IG 与 GC 在眩晕改善方面的 Meta 分析

2.4 纳入研究发表的偏移 由纳入研究发表偏移的漏斗图可见图形较对称,且主要集中在中部,大部分资料对应的点在95%CI内,提示无明显发表偏倚,差异有统计学意义($P<0.05$),见图5。

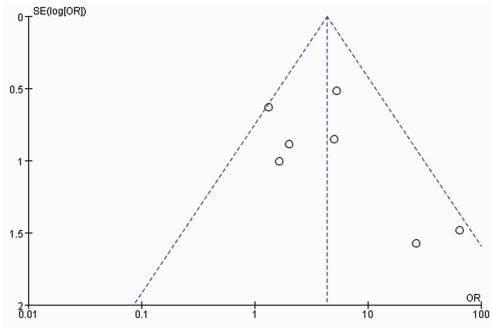


图 5 眩晕改善发表偏移的漏斗图

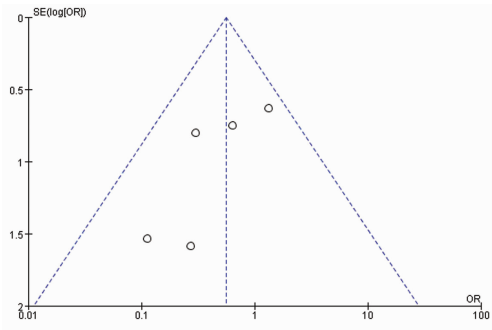


图 6 听力改善发表偏移的漏斗图

3 讨 论

MD 的传统治疗只针对控制眩晕,随患者病情的加重逐渐

由保守治疗变为手术治疗。目前治疗 MD 除控制眩晕外,还应改善听力、减轻耳鸣及耳闷等症状,从而使 MD 患者生存质量有所提高^[11-13]。

MD 的基本病理改变是膜迷路积水,这主要与内淋巴液平衡失调等有关^[14-15]。IG 由于毒性作用,可破坏产生内淋巴液的暗细胞的分泌功能,减轻内淋巴液的吸收,从而缓解膜迷路积水。一定剂量的 IG 可选择性破坏壶腹嵴和椭圆囊斑的毛细胞,这样可减轻膜迷路水肿,同时也可抑制前庭病理性兴奋向中枢传递。这种方法被称为“化学性迷路切除”。经鼓室内注射 IG 治疗 MD 是临床上较为常用的一种治疗方法。同时 MD 患者内淋巴囊中免疫复合物沉积的发现可进一步证明 MD 是一种免疫相关性疾病。经鼓室内注射 GC 后可在内、外淋巴液中检测到较高浓度的 GC。GC 与 GC 受体结合后,调节递质水平,抑制渗出,还能影响水盐电解质的跨膜运输和转运,可维持内淋巴液的平衡。经鼓室内给予类固醇激素治疗 MD 越来越受到人们重视,现已成为治疗 MD 的经典治疗方案。目前临床应用的激素主要为地塞米松、泼尼松及甲泼尼龙等肾上腺 GC^[16-17]。

本文利用系统评价的方法,对国内外应用 IG 和 GC 治疗 MD 进行系统评价,初步探讨了两种药物治疗 MD 的效果,为临床用药提供了循证医学证据。本系统评价分析结果显示,IG 应用于治疗 MD 时,在眩晕改善方面优于 GC,且差异有统计学意义($P<0.05$);但在听力改善方面不如 GC,虽差异无统计学意义($P>0.05$),但其原因值得深入探究。因此,鼓室内注射 IG 是治疗 MD 的一种有效的给药途径和方式^[18-20]。

本系统评价所纳入的 7 个研究仍存在以下几个不足方面:

(1)7 个研究中病例数均较小,均未提及盲法情况及分配隐藏

方案,质量均不高;(2)鼓室内注入 IG、GC 的浓度、剂量、给药时间、给药频率、治疗疗程等方面尚无统一的标准,临床研究所得的结果也可能受到影响;(3)IG 具有剂量依赖的前庭毒性,可能引起部分患者听力无改善甚至加重,也可致前庭功能障碍,对研究结果造成一定影响;(4)针对甲基泼尼松龙治疗 MD 文献尚有争论,将其与地塞米松一起用于研究,对研究结果产生一定偏移;(5)由于 MD 的病过程中部分患者眩晕可自然缓解,因此通过眩晕控制在判断疗效方面具有一定的局限性;(6)MD 患者的听力损失有波动性,听力检查判断疗效可对研究结果产生一定的影响;(7)临床研究患者病程长短、干预措施治疗时间、随访时间、疗效判断标准及评价时间的不同,均可对最终评价结果产生一定的影响,从而影响结果及其论证强度。

综上所述,本系统评价仍存在一些不足的方面,还需进行高质量、大样本的随机盲法临床研究,最终采纳统一的疗效评价指标,可为再次评价提供高质量的研究依据,以更佳地评定其疗效及临床价值。

参考文献

- [1] 头颈外科杂志编辑委员会中华医学会耳鼻咽喉. 梅尼埃病的诊断依据和疗效评估 (2006 年贵阳)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 22(42): 163-163.
- [2] Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease[J]. Lancet, 2008, 372(9636): 406-414.
- [3] 梁维杰. 听力及平衡委员会提出关于梅尼埃病的诊断及治疗评价标准[J]. 国外医学: 耳鼻咽喉科学分册, 1996, 20(4): 222-224.
- [4] 蔡邦, 王振英. 鼓室内注射地塞米松治疗梅尼埃病的疗效观察[J]. 中外医疗, 2013, 32(20): 118.
- [5] 云维琳, 况光仪. 庆大霉素鼓室内注射治疗梅尼埃病疗效分析[J]. 山东医药, 2007, 47(31): 83-84.
- [6] 仇继兵, 谭长强. 鼓室内应用甲基泼尼松龙和庆大霉素治疗自身免疫性膜迷路积水[J]. 东南大学学报: 医学版, 2012, 31(3): 261-267.
- [7] Akkuzu B, Ozgirgin N, Ozluoglu LN. Intratympanic treatment in Meniere's disease: the effect of gentamicin and dexamethasone on vertigo control and hearing[J]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2005, 16(5): 193-199.
- [8] Sennaroglu L, Sennaroglu G, Gursel B, et al. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Meniere's disease[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 125(5): 537-543.
- [9] Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N, et al. Intratympanic

treatment of intractable unilateral Ménière disease gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146(3): 430-437.

- [10] Gabra N, Saliba I. The effect of intratympanic methylprednisolone and gentamicin injection on Meniere's disease[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 148(4): 642-647.
- [11] 高帆, 蒋子栋. 鼓室注入庆大霉素治疗梅尼埃病的研究进展[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 19(5): 478-481.
- [12] 蒋子栋. 梅尼埃病研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(6): 416-417.
- [13] 冯宁宁, 李代波. 梅尼埃病药物治疗的最新进展[J]. 中国耳鼻喉咽喉底外科杂志, 2009(5): 399-400.
- [14] 方祎, 马芙蓉. 类固醇激素鼓室内给药治疗内耳疾病的基础与临床研究[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 19(2): 181-183.
- [15] 张秋颖, 宋海涛. 类固醇激素鼓室内给药治疗内耳疾病研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2007, 5(3): 263-265.
- [16] Abou-Halawa AS, Poe DS. Efficacy of increased gentamicin concentration for intratympanic injection therapy in Meniere's disease[J]. Otol Neurotol, 2002, 23(4): 494-503.
- [17] Herraiz C, Plaza G, Aparicio JM, et al. Transtympanic steroids for Meniere's disease[J]. Otol Neurotol, 2010, 31(1): 162-167.
- [18] Boleas-Aguirre MS, Lin FR, Della Santina CC, et al. Longitudinal results with intratympanic dexamethasone in the treatment of Meniere's disease[J]. Otol Neurotol, 2008, 29(1): 33-38.
- [19] Garduño-Anaya MA, De Toledo HC, Hinojosa-González R, et al. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Meniere's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 133(2): 285-294.
- [20] Zhai F, Liu JP, Dai CF, et al. Evidence-based modification of intratympanic gentamicin injections in patients with intractable vertigo[J]. Otol Neurotol, 2010, 31(4): 642-648.

(收稿日期: 2015-01-18 修回日期: 2015-03-14)

欢迎投稿

欢迎订阅