DOI:10.11798/j.issn.1007－1520.202103314

·论著·

克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎疗效的 Meta 分析

闫乐[1],戴林桐[2]

(1.成都中医药大学医学与生命科学学院/附属生殖妇幼医院 耳鼻咽喉科,四川 成都 610000;2.攀枝花学院附属医院 耳鼻咽喉科,四川 攀枝花 617000)

摘 要:目的 通过对克拉霉素治疗鼻咽癌(NPC)放疗后鼻窦炎疗效的系统评价,以明确该药的临床应用价值并提供相关循证学证据。**方法** 检索英文数据库(PubMed、Embase、Cochrane library)及中文数据库(知网、CBM、维普),检索时间为各数据库建库至 2020 年 10 月 24 日,按是否为 NPC 放疗后鼻窦炎及是否用克拉霉素治疗的标准筛选检索文献后获取相应临床研究资料,使用 Review Manager 5.4 对纳入的研究进行 Meta 分析。**结果** 本文共纳入 7 篇文献,共 516 例,研究结果显示克拉霉素对 NPC 放疗后鼻窦炎的安全性有统计学意义[*RR* = 1.33,95% *CI*(1.19,1.48),*P* < 0.01],视觉模拟评分法(VSA)具有统计学意义[*MD* = －2.24,95% *CI*(－2.51,－1.97),*P* < 0.01]。倒漏斗图分析敏感性较低,提示本研究分析结果较稳定。**结论** 对于 NPC 放疗后鼻窦炎的治疗,克拉霉素治疗具有明显的优势且不良反应小,故临床可优先选用克拉霉素。

关 键 词:鼻咽癌;放疗;鼻窦炎;克拉霉素;Meta 分析

中图分类号:R739.63

Efficacy of clarithromycin in the treatment of sinusitis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a Meta-analysis study

YAN Le[1], DAI Lintong[2]

(1. *Department of Otorhinolaryngology, School of Medical and Life Sciences/Reproductive & Women-Children Hospital, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu* 610000, *China*; 2. *Department of Otolaryngology, Affiliated Hospital of Panzhihua University, Panzhihua* 617000, *China*)

Abstract: Objective Through the systemic evaluation of the efficacy of clarithromycin in the treatment of sinusitis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma, to clarify the clinical application value of the drug and provide relevant evidence-based medicine. **Methods** The english database search (PubMed, Embase, the Cochrane library) and Chinese database (CNKI, CBM, VIP) were retrieved from the establishment of each database to October 24, 2020. According to the criteria of whether it is sinusitis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma, and whether it is treated with clarithromycin, the relevant clinical research data were obtained after literature screening and retrieval. A meta-analysis study was performed using Review Manager 5.4. **Results** The reporting studies of seven articles were included in the analysis with a total number of 516 patients. And the results showed that clarithromycin had a statistically significant effect on sinusitis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[*RR* = 1.33,95% *CI*(1.19,1.48),*P* < 0.01], and VSA score was statistically significant [*MD* = －2.24,95% *CI*(－2.51,－1.97),*P* < 0.01]. The low sensitivity of the funnel-plot analysis suggested that the analysis results of this study are relatively stable. **Conclusion** Clarithromycin has obvious advantages and small adverse reactions for the treatment of sinusitis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma, so the clarithromycin is preferred.

Keywords: Nasopharyngeal Carcinoma; Radiotherapy; Sinusitis; Clarithromycin; Meta-Analysis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)是一类起源于鼻咽部黏膜的恶性肿瘤的总称,是我国南方高发的恶性肿瘤之一[1]。常见以耳闷堵塞、鼻塞、听力降低、头痛和复视等为主要表现[2]。根据组织

基金项目:四川省卫生和计划生育科研课题(16PJ221)。
第一作者简介:闫乐,男,在读硕士研究生,医师。
通信作者:戴林桐,Email:15691596@qq.com

学特征将 NPC 分为鳞状细胞癌和未分化癌，其发病率与患者所在地域存在一定关联[3]。NPC 对电离辐射高度敏感，放射治疗是非转移性 NPC 的主要治疗方式[4]。其放疗照射部位包括鼻咽部、颅底、颈部 3 个区域，鼻腔鼻窦都在照射范围内，所以放疗后出现较多的鼻腔鼻窦并发症[5]。发生的部位依次为筛窦、蝶窦、上颌窦[6]。临床上治疗方法包括局部应用鼻血管收缩剂及抗生素滴鼻，上颌窦冲洗，负压置换，小剂量长期服用克拉霉素等。大环内酯类药物除了抗炎作用以外还具有抑制细菌生物膜的形成以及免疫调节作用，这有可能是大环内酯类药物治疗 NPC 放疗后鼻窦炎效果较好的机制之一[7]。因此，本研究的目的主要是探讨大环内酯类药物克拉霉素对于 NPC 放疗后鼻窦炎的安全性，为临床医师提供有价值的参考。

1　资料与方法

1.1　文献检索

作者以检索词“鼻咽癌”、“鼻窦炎”和“随机试验”或“RCT”检索“中国知网、万方中文数据库、中国生物医学文献数据库（CBM）”，共检索出 296 篇中文文献；英文以检索词“Nasopharyngeal Carcinoma”“Cancer of the Nasopharynx”“Nasopharynx Cancer”“Cancer, Nasopharynx”“Nasopharyngeal Cancers”“Neoplasms, Nasopharynx”“Nasopharynx Neoplasm”“sinusitis”“Sinus Infection”“Infections, Sinus”“Sinusitides”“RCT”“randomized”检索“PubMed、Cochrane library、Embase 数据库”，以建库至 2020 年 10 月 24 日为检索年限，共检索 31 篇英文文献，中英文共纳入 327 篇文献。

1.2　纳入与排除标准

根据研究目的，本次 Meta 分析的文献纳入标准：①纳入者均为 NPC 放疗后出现鼻窦炎的成年人；②患者进行克拉霉素治疗；③使用常规疗法加上克拉霉素；④研究必须为随机对照试验；⑤随访时间至少 3 个月；⑥原始数据完整，可直接或间接提取数据进行统计分析。文献排除标准：①回顾性研究；②动物实验或非临床实验；③不含所需效应指标，或所含效应指标不全；④其他非 NPC 头颈部肿瘤的患者。

1.3　文献筛选

首先根据检索，在选定的数据库筛出文献的题目和摘要，去重后根据纳入和排除标准分两轮完成筛选：第一轮通过阅读标题与摘要进行筛选，第二轮通过阅读全文进行筛选。

1.4　资料提取

采用资料提取表对文献信息进行提取。提取的资料主要包括：文献题目、第一作者、发表年份、研究的样本量、年龄、所采取的干预措施、剂量、疗程、效应指标等。

1.5　文献质量评价

使用 Jadad 评分量表[8]对纳入文献进行质量评价，通过随机化、盲法、失访、研究结果完整性、分配隐藏来评价随机对照研究的质量，得分高于 3 分为高质量随机对照实验，得分低于 3 分为低质量随机对照实验。

1.6　统计学分析

将提取的数据录入 Cochrane 协作网提供的 review manager 5.4 软件并进行分析。二分类变量采取比值比（risk ratios，RR）或风险差异（risk difference，RD）来表示，连续性变量采取均数差（mean difference，MD）来表示。两种资料均使用 95% *CI* 表示。使用 I^2 值对不同研究之间的异质性进行检验，当异质性显著时（$I^2 \geq 50\%$），采用随机效应模型进行数据分析；反之（$I^2 < 50\%$），则采用固定效应模型进行数据分析。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　文献检索流程

依据上述文献检索策略，初步得到中英文文献共 327 篇，通过软件去重、阅读文题及摘要进行初筛，再按照纳入标准和排除标准进行筛选，文献检索流程及结果见图 1，最后纳入 7 篇文献[9-15]（表 1）。

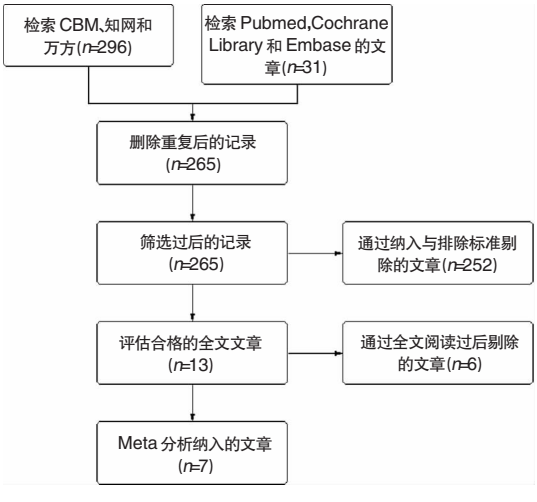

图 1　文献检索流程图

2.2　纳入文献基本特征及质量评价

在最终纳入的 7 篇文献中，纳入研究对象共

516 例,其中实验组 262 例,对照组 254 例,随访时间均≥3 个月,最长的为 6 个月。有 2 篇[12,14]得分为 3 分属于高质量文献,5 篇[9-11,13,15]得分为 2 分属于低质量文献(表 2),偏移风险见图 2。

2.3　Meta 分析结果

2.3.1　*药物安全性的 Meta 分析*　纳入的 7 篇文献都有对克拉霉素治疗 NPC 放疗后鼻窦炎的疗效观察,因其异质性不大(I^2 <50%),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示:克拉霉素治疗 NPC 放疗后鼻窦炎的安全性为[*RR* = 1.33,95% *CI* (1.19,1.48),*P* <0.01],见图 3。只有闫翠[14]提及了罕见的副作用,且两组的不良反应发生率比较差异无统计学意义(χ^2 =0.218,*P* >0.05)。

2.3.2　*视觉模拟评分法(VAS)的 Meta 分析*　纳入的文献共有5 篇有关于 VAS 评分的观察指标,因其属于连续性变量遂采用均数差(mean difference,MD)来进行 Meta 分析,因其异质性较小(*P* <50%),故采用固定效应模型。结果显示:克拉霉素治疗 NPC 放疗后鼻窦炎的 VAS 评分[*MD* = −2.24,95% *CI*(−2.51,−1.97),*P* <0.01],见图 4。

表 1　纳入文献基本信息　($\bar{x} \pm s$)

纳入研究	发表年份	例数(E/C)	年龄(E/C,岁)	干预措施(E/C)	剂量(mg)	疗程	结局指标
陈翔宇等[9]	2016	20/12	46.21 ±4.08/ 46.72 ±4.17	克拉霉素片/常规治疗	250	12 ~ 20 周	①②③
郭丽芳[10]	2017	36/36	54.71 ±2.74/ 52.46 ±1.82	克拉霉素 + 常规治疗/常规治疗	250	12 ~ 20 周	①②③
蒋利华等[11]	2018	50/50	32.5 ±5.5/ 32.5 ±5.5	常规治疗 + 克拉霉素 (250 mg/d)/常规治疗	250	180 d	①②③
米热姑丽·肉孜等[12]	2018	15/15	43.5 ±1.3/ 45.5 ±1.3	克拉霉素 + 常规治疗/常规治疗	250	105 d	①②③
肖帅等[13]	2016	56/56	50.4 ±10.5/ 51.1 ±10.2	克拉霉素片/常规治疗	250	10 d	①②③
闫翠[14]	2019	45/45	51.32 ±12.41/ 51.31 ±12.23	克拉霉素 + 常规治疗/常规治疗	250	12 ~ 20 周	①②③④⑤
朱正鹏[15]	2017	40/40	40.1 ±1.7/ 40.0 ±1.6	克拉霉素 + 常规治疗/常规治疗	250	15 周	①②③

注:E:实验组;C:对照组;①治疗效果; ②VAS 评分;③CT 影像评分; ④不良反应;⑤症状消失时间。

表 2　纳入研究的质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	基线	失访	研究结果完整性	Jadad 得分
陈翔宇等[9]	不清楚	未提及	未提及	可比	未提及	完整	2
郭丽芳[10]	不清楚	未提及	未提及	可比	未提及	完整	2
蒋利华等[11]	不清楚	未提及	未提及	可比	未提及	完整	2
米热姑丽·肉孜等[12]	抽签法	未提及	未提及	可比	未提及	完整	3
肖帅等[13]	不清楚	未提及	未提及	可比	未提及	完整	2
朱正鹏[15]	不清楚	未提及	未提及	可比	未提及	完整	2
闫翠[14]	随机数字表法	未提及	未提及	可比	未提及	完整	3

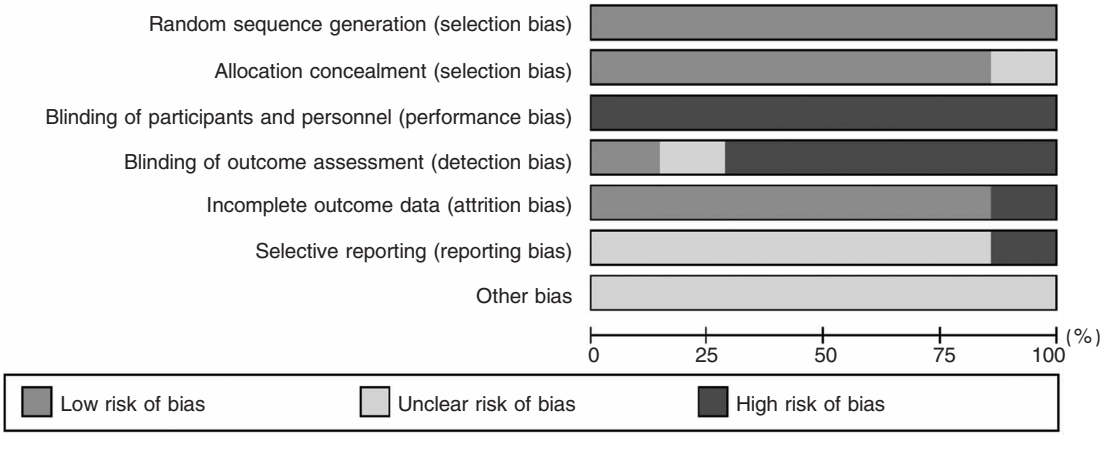

图 2　偏移风险条形图

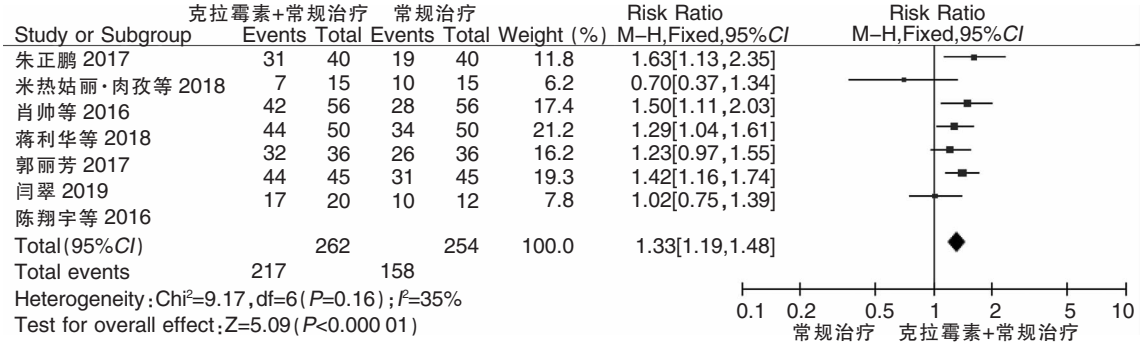

图 3　药物治疗的安全性

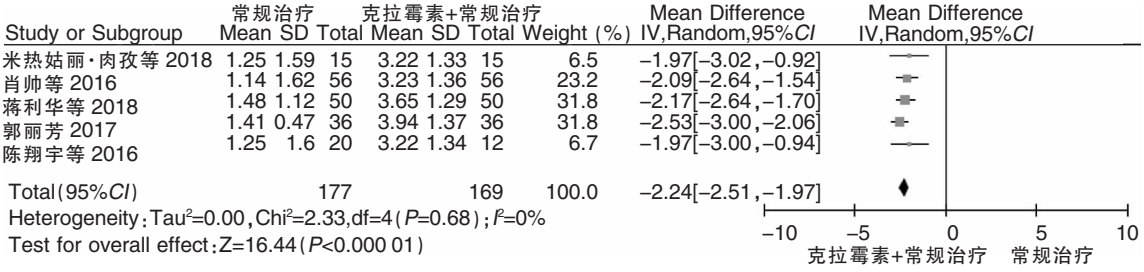

图 4　VAS 评分的 Meta 分析

2.3.3　偏移风险和敏感性分析　绘制倒漏斗图评价发表偏移风险，结果显示倒漏斗图并非两侧对称，提示纳入研究存在发表偏移的可能性较大，见图 5；对研究有效率的文章进行了敏感性分析，对纳入的文献进行逐一剔除，新的效应量合并结果与未剔除前的合并结果对比，二者未发生较大变化，说明敏感性较低，提示本研究分析结果较稳定。

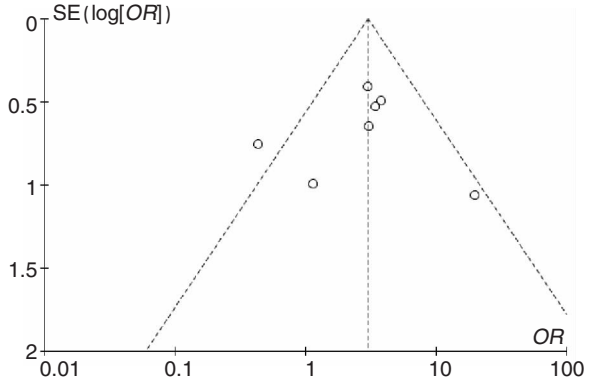

图 5　克拉霉素有效率的倒漏斗图

3　讨论

NPC 的治疗方法首选放射治疗。原发灶的照射范围包括鼻咽腔、后组筛窦、眶尖、翼突基底部、翼腭窝、鼻腔后份、上颌窦后 1/3、蝶窦、蝶骨基底部、蝶骨大翼、岩骨尖及咽旁隙。一般认为放疗后早期发生鼻窦炎的主要原因是黏膜急性反应所产生的黏膜肿胀和分泌物增加而影响鼻窦腔引流所引起的[16]。而王继营等[17]的研究发现 NPC 患者放疗后 IgA 较放疗前显著降低，T 淋巴分布也发生了改变，使免疫功能异常变化。机体免疫功能紊乱，防御能力下降容易出现反复上呼吸道感染，从而导致或加重鼻窦炎的发生。陈伊宁[18]的研究结果显示 NPC 放射治疗后期 0.5～1 年鼻窦炎发生率为 60.87%～79.65%，居首位。而刘东东[19]的研究表明克拉霉素治疗鼻窦炎的临床疗效较理想，因此临床开展克拉霉素治疗，可全面控制敏感的微生物所致的感染，从而改善患者临床症状。NPC 患者放疗后鼻窦炎与普通鼻窦炎相类似，无其他特殊表现。故 NPC 放疗后鼻窦炎的治疗方式很多，但临床上应用小剂量克拉霉素治疗 6 个月后，有效率高达 83.3%[7]。

本次 Meta 分析共纳入了 7 篇文献，共 516 例，Meta 分析结果显示克拉霉素治疗 NPC 放疗后鼻窦炎的有效率具有统计学意义[OR = 3.0，95% CI (1.97，4.57)，P <0.01]，具体表现在鼻塞、流脓涕、口鼻异臭、头痛等[20]症状改善。本文纳入的 7 篇文献报道克拉霉素的不良反应较少，这在一定程度上提供了克拉霉素治疗的安全证据，可为临床医师治疗 NPC 放疗后鼻窦炎提供一定的参考依据。

本研究的不足之处:①纳入研究均为中文文献,其评分质量均较低;②纳入研究的结果指标较少,大部分研究只有两个结局指标,这对于多方面评价克拉霉素治疗 NPC 放疗后鼻窦炎的疗效存在一定局限性,在以后的研究中应当注意;③本次研究的纳入对象均为中国人群,且样本均为各自当地医院的人群,由于人种、地域的差异,因生活方式及环境造成 NPC 放疗后鼻窦炎的严重程度及病理类型可能存在差别,将克拉霉素治疗 NPC 放疗后鼻窦炎的疗效推广至全国人群甚至是全世界人种有待进一步研究证实。

4　结论

本文 Meta 分析结果显示小剂量克拉霉素治疗 NPC 放疗后鼻窦炎具有比较明显的临床效果,是 NPC 放疗后鼻窦炎较好的治疗方法,而且不良反应也较少,故克拉霉素可优先选用,但由于缺乏大样本的临床随机实验,结论仍需要更多高质量研究的支持。

参考文献:

[1] 邓文霞. 鼻咽癌高危人群的识别与干预研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(75):26 - 30.

[2] 黄春兰,刘华之,侯良. 鼻咽癌患者放疗常见并发症的预防及护理干预观察[J]. 中国当代医药,2017,24(11):177 - 179.

[3] Caponigro F, Longo F, Ionna F, et al. Treatment approaches to nasopharyngeal carcinoma: a review [J]. Anticancer Drugs, 2010,21(5):471 - 477.

[4] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. Lancet, 2019,394(10192):64 - 80.

[5] 黄雄超. 鼻咽癌放疗后放射性鼻窦炎的研究进展[J]. 微创医学,2015,10(2):195 - 197.

[6] 陈伊宁. 鼻咽癌放疗后鼻窦炎的临床研究概况[J]. 广西医学,2003,25(7):1163 - 1166.

[7] 柯尊斌,唐荣德,谭健华,等. 克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎的临床观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,24(7):299 - 300,303.

[8] 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.

[9] 陈翔宇,张珺祎,王景丽,等. 克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎的疗效分析[J]. 中国保健营养,2016,26(8):11.

[10] 郭丽芳. 克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎的临床疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(47):79,81.

[11] 蒋利华,周雪宇. 克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎的临床观察[J]. 饮食保健,2018,5(15):83 - 84.

[12] 米热姑丽·肉孜,米尔班·祖农,代红英,等. 克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎的临床观察[J]. 中国保健营养,2018,28(20):86.

[13] 肖帅,吴湘玮,刘雯,等. 克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎的临床效果分析[J]. 现代养生,2016,(7):77.

[14] 闫翠. 克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(7):104 - 105.

[15] 朱正鹏. 克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎的临床观察[J]. 大家健康,2017,11(1):138 - 139.

[16] Yuan TZ, Guo X, Zheng L, et al. Occurrence and influencing factors of paranasal sinusitis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy[J]. Ai Zheng, 2008,27(8):866 - 869.

[17] 王继营,高珊,崔黎,等. 晚期肿瘤放疗前后免疫功能改变的初步观察[J]. 肿瘤研究与临床,2000,12(5):313 - 315.

[18] 陈伊宁. 鼻咽癌放疗前后耳鼻咽喉疾病调查分析[J]. 广西医学,2003,25(6):898 - 901.

[19] 刘东东. 克拉霉素治疗鼻窦炎的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(24):61 - 62.

[20] 杨平,张伟军. 鼻咽癌放疗后鼻窦炎发病机制的研究进展[J]. 国际医药卫生导报,2012,18(9):1363 - 1365.

(收稿日期:2020 - 12 - 10)

本文引用格式:闫乐,戴林桐. 克拉霉素治疗鼻咽癌放疗后鼻窦炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(4):435 - 439. DOI:10.11798/j.issn.1007 - 1520.202103314

Cite this article as: YAN Le, DAI Lintong. Efficacy of clarithromycin in the treatment of sinusitis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a Meta-analysis study[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021,27(4):435 - 439. DOI:10.11798/j.issn.1007 - 1520.202103314