

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221488

· 耳科学专栏 ·

鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎影响因素的 Meta 分析

郭丽青<sup>1</sup>, 苗春雨<sup>2</sup>, 付衍朋<sup>1</sup>, 刘月辉<sup>1</sup>

(1. 南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉科, 江西 南昌 330008; 2. 南昌大学第一附属医院耳鼻咽喉科, 江西 南昌 330006)

**摘要:** **目的** 对鼻咽癌(NPC)放疗后分泌性中耳炎(SOM)形成的影响因素进行系统评价。**方法** 检索英文数据库(Pubmed、Embase、Cochrane library)、中文数据库(中国知网、万方、维普),检索时间为数据库建库至2021年8月15日。按照纳入标准与排除标准检索文献后获取临床研究资料。使用Review Manager 5.4对纳入的研究进行Meta分析。质量评价采用New Castle-Ottawa Scale(NOS)进行评估。使用二分类变量描述性别、腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 、咽鼓管受累、肿瘤分期(T1-T2、T3-T4)、放疗剂量 $\geq 70$  Gy以及是否使用调强放射治疗(IMRT)。使用连续变量描述年龄和放疗时间。使用随机效应模型评估纳入的数据。**结果** 本文共纳入7项病例对照研究(757例患者)。结果显示年龄、性别和是否使用IMRT对放疗后SOM形成的影响上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 、咽鼓管受累、肿瘤分期T1-T2、T3-T4、放疗剂量 $\geq 70$  Gy、放疗时间对放疗后SOM形成的影响具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 、咽鼓管受累、肿瘤分期(T1-T2、T3-T4)、放疗剂量 $\geq 70$  Gy和放疗时间可能是影响NPC放疗后SOM形成的因素。

**关键词:** 分泌性中耳炎;鼻咽癌;放射治疗;影响因素;Meta分析

**中图分类号:** R764.21

Factors influencing secretory otitis media after radiotherapy  
for nasopharyngeal carcinoma : a Meta-analysis

GOU Liqing<sup>1</sup>, MIAO Chunyu<sup>2</sup>, FU Yanpeng<sup>1</sup>, LIU Yuehui<sup>1</sup>

(1. Department of Otorhinolaryngology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330008, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, Frist Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the influencing factors of secretory otitis media (SOM) after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC) systematically. **Methods** English databases (Pubmed, Embase, Cochrane library) and Chinese databases (CNKI, Wanfang, Weipu) were searched from the establishment of the database to August 15, 2021. According to the inclusion criteria and exclusion criteria, clinical research data were obtained. Meta-analysis of the involved studies was performed using Review Manager 5.4. The New Castle-Ottawa Scale (NOS) was used for quality evaluation. The binary variables were used to describe gender, staphylinus externus atrophy  $\geq 30\%$ , eustachian tube involvement, tumor stage (T1-T2, T3-T4), radiotherapy dosage  $\geq 70$ Gy, and whether to use intensity-modulated radiotherapy (IMRT). The continuous variables were used to describe age and radiotherapy duration. The random effect model was used to evaluate the involved data. **Results** Seven case-control studies (757 patients) were included in this study. The results showed that age ( $P = 0.35$ ), gender ( $P = 0.77$ ) and whether to use IMRT ( $P = 0.76$ ) had no statistically significant differences in the effects of SOM formation after radiotherapy. Staphylinus externus atrophy  $\geq 30\%$  ( $P = 0.01$ ), eustachian tube involvement ( $P < 0.01$ ), tumor stage T1-T2 ( $P = 0.02$ ) and T3-T4 ( $P = 0.02$ ), radiotherapy dosage  $\geq 70$  Gy ( $P < 0.01$ ) as well as radiotherapy duration ( $P < 0.01$ ) had statistically significant effects on the formation of SOM after radiotherapy. **Conclusion** The atrophy degree of staphylinus externus  $\geq 30\%$ , eustachian tube involvement, tumor stage (T1-T2, T3-T4), radiotherapy dosage  $\geq 70$  Gy, and radiotherapy duration may be factors

基金项目:国家自然科学基金(81760184,82060185)。  
第一作者简介:郭丽青,女,在读博士研究生,主治医师。  
通信作者:刘月辉,Email:liuyuehuiclark@21cn.com

influencing the formation of SOM after radiotherapy for NPC.

**Keywords:** Secretory otitis media; Nasopharyngeal carcinoma; Radiotherapy; Influencing factor; Meta-analysis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生在鼻咽黏膜上皮的恶性肿瘤,其地理分布模式非常独特<sup>[1]</sup>。虽然鼻咽癌占西方国家所有恶性肿瘤的0.3%~4.0%,但却是东南亚最常见的肿瘤之一<sup>[2]</sup>。鼻咽癌在中国南部和东南亚流行,每年每10万人中有50例发病<sup>[3]</sup>。根据中国癌症登记中心收集的数据分析,2014年中国新发鼻咽癌病例估计为44 600例,死亡例数为24 200例,居世界前列<sup>[4]</sup>。

放射治疗是目前鼻咽癌最有效也最常用的治疗方法,但鼻咽部周围环绕着对射线剂量具有限制性的重要正常组织。随着鼻咽癌放疗后幸存人数的增加,越来越多的患者出现了耳科并发症,如中耳积液、慢性中耳炎、听力丧失和头晕/眩晕,这严重影响了患者的生活质量<sup>[5-7]</sup>。放疗引起的耳功能损害是鼻咽癌治疗最常见的并发症之一,发生率高达54%,仅次于口干症<sup>[8]</sup>。其中,放疗后分泌性中耳炎(secretory otitis media, SOM)是耳功能损害中最常见的一种,常表现为耳堵感、耳鸣和听力下降,可导致传导性耳聋。这些症状发生在放射治疗期间或之后,并可能持续终生<sup>[9]</sup>。放疗后分泌性中耳炎对患者社会生活和工作能力的破坏是相当大的<sup>[10-11]</sup>,且放射治疗结束后1年内,放疗诱发SOM的发生率最高<sup>[12]</sup>。目前的大多数研究都是关于NPC患者放疗后SOM的治疗<sup>[13]</sup>,而放疗后SOM的发生机制尚不明确。

我们试图通过Meta分析对NPC放疗后SOM的影响因素进行分析,提供更大样本的临床证据,从而为放疗后SOM的预防提供循证学依据。

## 1 资料与方法

NPC放疗后长期生存的患者不良反应常见,严重影响了生活质量<sup>[1,14-15]</sup>。根据PRISMA(系统评价和Meta分析的首选报告项目)指南和检查表进行系统评价和Meta分析<sup>[16]</sup>。

### 1.1 文献检索策略

两位作者分别利用多个数据库(PubMed、Embase、Cochrane library、维普、中国知网和万方数据库)进行了全面的文献检索。检索年限为建库至2021年8月15日。中文数据库检索词为:“鼻咽癌”、“分泌性中耳炎”。英文数据库检索词为:“na-

sopharyngeal carcinoma”、“nasopharyngeal cancer”、“otitis media with effusion”、“secretory otitis media”、“radiotherapy”。

中英文数据库共纳入1 169篇文献。检索范围广泛,可以获得所有可能相关的文章。我们考虑了所有潜在合格的研究,无论主要结果和语言。

### 1.2 纳入与排除标准

研究纳入标准:①涉及NPC患者放疗后SOM的研究;②研究中放疗后伴有SOM的NPC患者为实验组,放疗后无SOM的NPC患者为对照组;③病例对照研究;④使用二分类变量用于描述性别、腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 、咽鼓管受累、肿瘤分期(T1-T2、T3-T4)、放疗剂量 $\geq 70$  Gy和是否使用调强放射治疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)。连续变量用于描述接受放疗的年龄和放疗时间。排除标准:①无法提取或转换有效数据的研究;②再版或疑似再版的文献;③无法获取全文的文献。

### 1.3 数据提取和收集

在合并搜索结果并删除重复项后,两位作者独立筛选了所选研究的标题和摘要,以确定其合格性。随后,这两位作者根据纳入和排除标准,对选定的研究进行了独立的全文回顾。分歧通过作者之间的讨论或与另一位作者协商解决。两位作者使用表格独立提取数据,提取内容包括:①患者详细信息(年龄、性别);②腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ ;③咽鼓管受累;④肿瘤分期(T1-T2、T3-T4);⑤放疗剂量 $\geq 70$  Gy;⑥放疗时间;⑦是否使用IMRT。

### 1.4 文献质量评价

证据质量评价由两位作者独立使用文献质量评价量表(new castle-ottawa scale, NOS)进行。评估因素为:病例的充分定义、病例的代表性、对照组的选择、对照组的定义、重要因素的控制、暴露的确定、病例和对照组的相同确定方法、无反应。

### 1.5 统计学分析

使用Review Manager软件进行统计学分析。 $\chi^2$ 检验用于评估研究间异质性。 $I^2 > 50\%$ ,异质度高; $20\% < I^2 \leq 50\%$ ,中度异质性; $I^2 < 20\%$ ,异质性低。使用随机效应模型是因为本分析中包含的研究假设为所有可能研究的随机样本,因此增加了异质性风险。森林图用于显示每项研究的结果和总体结果。年龄和放疗时间通过 $\bar{x} \pm s$ 和95%置信区间

(95% CI) 进行评估。比值比(odds ratio, OR)用于评估二分类变量,如性别、腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 、咽鼓管受累、肿瘤分期(T1-T2, T3-T4),放疗剂量 $\geq 70$  Gy 和是否使用 IMRT。对于具有高度异质性的每个结果,进行敏感性分析,每次删除一项纳入研究,以筛选异质性的来源。由于纳入的文献 $<10$  篇,我们没有使用漏斗图进行发表偏倚检验。

2 结果

2.1 文献检索流程和纳入研究基本特征

文献检索的选择过程如图 1 中的流程图所示。纳入 7 例研究(757 例患者)进行 Meta 分析。这 7 项研究中有 5 项分析了年龄、性别、腭帆张肌萎缩程度

$\geq 30\%$ 、肿瘤分期(T1-T2, T3-T4)、咽鼓管受累、放疗剂量 $\geq 70$  Gy 和放疗时间等因素。另外 2 项研究比较了 IMRT 对放疗后 SOM 的影响。具体基本特征见表 1<sup>[17-23]</sup>。

2.2 纳入文献质量评估

纳入的文献均为病例对照研究,由两位作者独立使用 NOS 进行评价,具体结果见表 2<sup>[17-23]</sup>。

2.3 年龄的 Meta 分析

分析包括 3 项研究,共 462 例受试者。其中 313 例有 SOM,149 例无 SOM。研究之间的异质性可以忽略( $I^2=0\%$ ,  $P=0.83$ ),采用随机效应模型。年龄对 SOM 的影响无统计学意义[MD = 0.86 (-0.94, 2.66) ( $P=0.35$ ) ]。见图 2<sup>[17-19]</sup>。

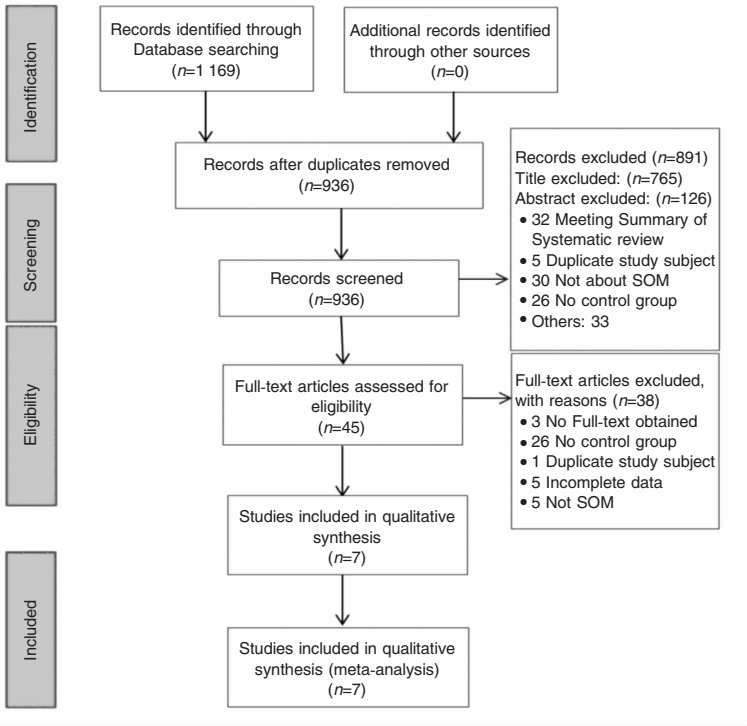


图 1 文献筛选流程图

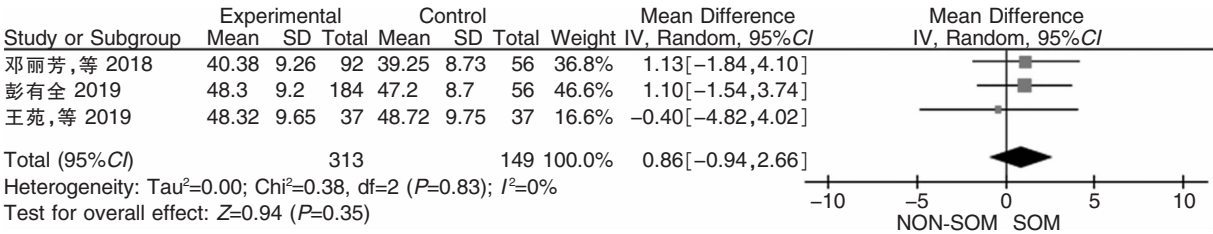


图 2 年龄的森林图

表 1 纳入文献基本特征表 (例,  $\bar{x} \pm s$ )

纳入文献	病例组/ 对照组	放疗 方式	检查 方式	随访 时间 (月)	影响 因素	病例组特征								对照组特征							
						① (岁)	② (男/女)	③	④	⑤	⑥ (Gy)	⑦ (d)	⑧	① (岁)	② (男/女)	③	④	⑤	⑥ (Gy)	⑦ (d)	⑧
王苑,等 (2019)	37/37	3D-CRT	middle ear analyzer otoscopy,MRI	12	①~⑦	48.32 ±9.65	17/20	23	19	T1-T2;22 T3-T4;15	18	13.30 ±4.22	-	48.24 ±9.75	18/19	14	10	T1-T2;23 T3-T4;14	9	9.05 ±3.16	-
邓丽芳,等 (2018)	92/56	Not De scribed	middle ear analyzer otoscopy,MRI	12	①~⑦	40.38 ±9.26	42/50	58	42	T1-T2;55 T3-T4;37	51	13.26 ±4.18	-	39.25 ±8.73	27/29	32	11	T1-T2;35 T3-T4;21	20	9.02 ±3.11	-
张钦华,等 (2019)	51/69	IMRT	Not Described	18	①~⑦	-	25/26	-	32	T1-T2;8 T3-T4;43	-	-	-	-	33/36	-	28	T1-T2;32 T3-T4;37	-	-	-
林浩然,等 (2020)	32/28	Not De scribed	Not Described	12	①~⑦	-	18/14	23	26	T1-T2;5 T3-T4;27	21	13.42 ±3.11	-	-	15/13	3	2	T1-T2;26 T3-T4;2	5	8.98 ±2.93	-
彭有全 (2019)	184/56	2DRT	middle ear analyzer otoscopy,MRI	12	①~⑦	48.30 ±9.20	84/100	116	120	T1-T2;82 T3-T4;102	102	13.60 ±4.80	-	47.20 ±8.70	27/29	24	24	T1-T2;35 T3-T4;21	20	9.20 ±3.50	-
车凯军,等 (2013)	26/45	3DRT、 IMRT	CT	12	⑧	-	-	-	-	-	-	-	IMRT;63 DRT;14	-	-	-	-	-	-	-	IMRT;29 3DRT;62
Hsin,et al (2010)	26/18	IMRT、 2DRT	otoscopy odiological test tympanocentesis	36	⑧	-	-	-	-	-	-	-	IMRT;5 2DRT; 4	-	-	-	-	-	-	-	IMRT;26 2DRT;18

注:①年龄;②性别;③腭帆张肌萎缩 $\geq 30\%$ ;④咽鼓管受累;⑤肿瘤分期;⑥放疗剂量 $\geq 70$  Gy;⑦放疗时间;⑧是否使用 IMRT;IMRT(调强放射治疗);2DRT(常规放疗);3DRT(三维适形放疗)。

表 2 纳入文献质量评价表

纳入文献	病例组和对照组的选择				可比性	暴露			分值
	病例的 恰当定义	病例的 代表性	对照的 选择	对照的 定义		暴露的 可靠性	相同的 调查方法	无应 答率	
王苑,等(2019)	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	8
邓丽芳,等(2018)	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	8
车凯军,等(2013)	☆	-	-	☆	☆	☆	☆	☆	6
张钦华,等(2019)	-	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
林浩然,等(2020)	-	☆	☆	☆	-	☆	-	☆	5
彭有全(2019)	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	8
Hsin,et al(2010)	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	8

2.4 性别的 Meta 分析

分析包括 5 项研究,共 642 例受试者。其中 396 例有 SOM,246 例无 SOM。研究之间的异质性可以忽略( $I^2=0\%$ , $P=0.99$ ),采用随机效应模型。性别对 SOM 的影响无统计学意义 [ $OR=0.95$  (0.68,1.33), $P=0.77$ ]。见图 3<sup>[17-21]</sup>。

2.5 腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 的 Meta 分析

分析包括 4 项研究,共 522 例受试者。其中 345 例有 SOM,177 例无 SOM。研究之间存在异质性( $I^2=76\%$ , $P=0.006$ ),采用随机效应模型。腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 对 SOM 的影响具有统计学意义 [ $OR=2.99$  (1.27,7.06), $P=0.01$ ]。见图 4<sup>[17-19,21]</sup>。

排除“林浩然,等 2020”后的敏感性分析表明: $I^2=8\%$ , $P=0.34$ ; $OR=1.91$  (1.24,2.93), $P<0.01$ 。

2.6 咽鼓管受累的 Meta 分析

分析包括 5 项研究,共 642 例受试者。其中 396 例有 SOM,246 例无 SOM。研究之间存在异质

性( $I^2=68\%$ , $P=0.01$ ),采用随机效应模型。咽鼓管对 SOM 的影响具有统计学意义 [ $OR=3.83$  (1.94,7.57), $P=0.0001$ ]。见图 5<sup>[17-21]</sup>。

排除“林浩然,等 2020”后的敏感性分析表明: $I^2=0\%$ , $P=0.92$ ; $OR=2.73$  (1.88,3.97), $P<0.01$ 。

2.7 肿瘤分期的 Meta 分析

T1-T2:包括 5 项研究,共 642 例受试者。其中 396 例有 SOM,246 例无 SOM。研究之间存在异质性( $I^2=84\%$ , $P<0.01$ ),采用随机效应模型。肿瘤分期(T1-T2)对 SOM 的影响具有统计学意义 [ $OR=0.33$  (0.13,0.85), $P=0.02$ ]。见图 6<sup>[17-21]</sup>。排除“林浩然,等 2020”和“张钦华,等 2019”后的敏感性分析表明: $I^2=6\%$ , $P=0.34$ ; $OR=0.68$  (0.44,1.04), $P=0.08$ 。

T3-T4:包括 5 项研究,共 642 例受试者。其中 396 例有 SOM,246 例无 SOM。研究之间存在异质性( $I^2=84\%$ , $P<0.01$ ),采用随机效应模型。肿瘤

分期(T3-T4)对SOM的影响具有统计学意义[OR = 3.07(1.18,7.97),P=0.02]。见图7<sup>[17-19,21]</sup>。排除“林浩然,等2020”和“张钦华,等2019”后的敏感性分析表明: $I^2=6\%$ , $P=0.34$ ;OR=1.47(0.96,

2.25), $P=0.08$ 。  
**2.8 放疗剂量 $\geq 70$  Gy 的 Meta 分析**  
分析包括4项研究,共522例受试者。其中345例有SOM,177例无SOM。研究之间的异质性

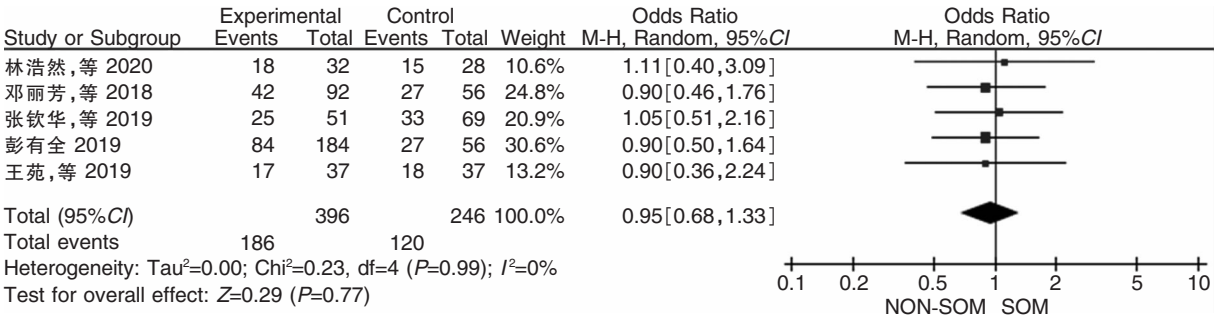


图3 性别的森林图

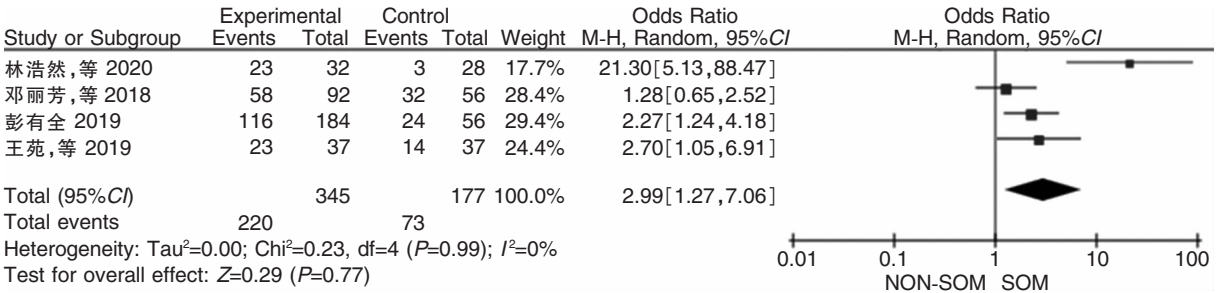


图4 腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 的森林图

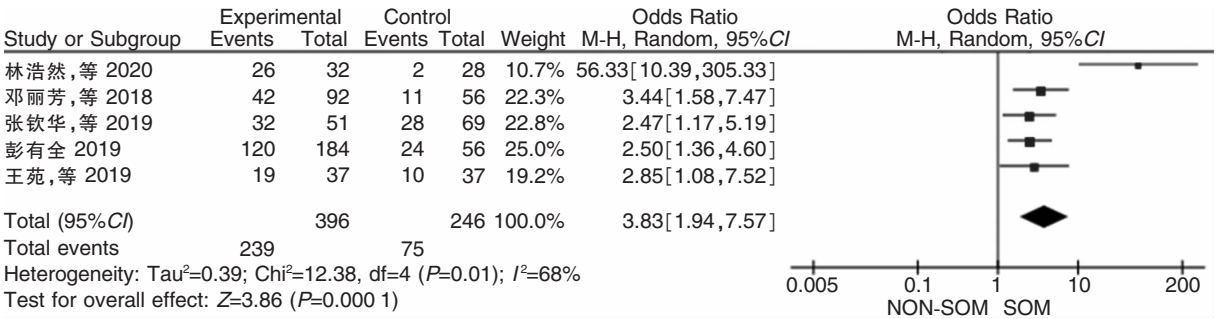


图5 咽鼓管受累的森林图

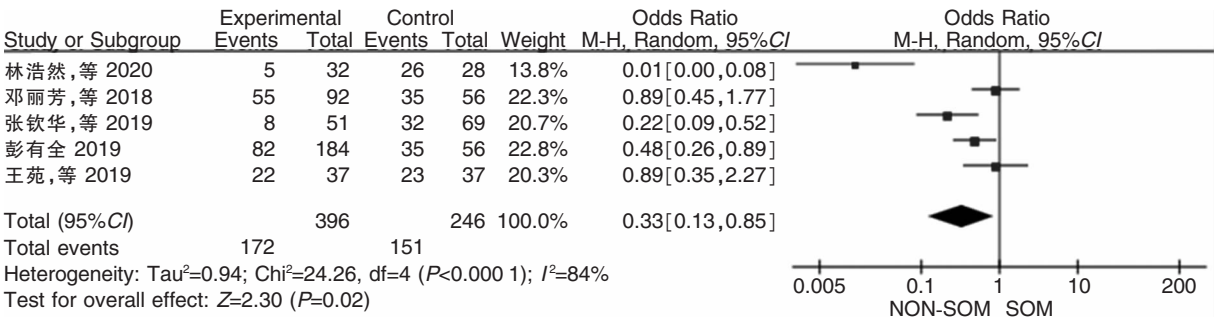


图6 肿瘤分期(T1-T2)的森林图

可以忽略( $I^2=30\%$ ,  $P=0.23$ ),采用随机效应模型。放疗剂量 $\geq 70$  Gy 对 SOM 的影响有统计学意义[  $OR=2.85(1.74,4.65)$ ,  $P<0.01$  ]。见图 8<sup>[17-19,21]</sup>。

2.9 放疗时间的 Meta 分析

分析包括 4 项研究,共 522 名受试者。其中 345 例有 SOM,177 例无 SOM。研究之间的异质性可以忽略( $I^2=0\%$ ,  $P=1.00$ ),采用随机效应模型。放疗时间对 SOM 的影响有统计学意义[  $MD=4.33$

( $3.67,5.00$ ),  $P<0.01$  ]。见图 9<sup>[17-19,21]</sup>。

2.10 是否使用 IMRT 的 Meta 分析

分析包括 2 项研究,共 135 名受试者。其中 55 例有 SOM,80 例无 SOM。研究之间的异质性可以忽略( $I^2=0\%$ ,  $P=0.94$ ),采用随机效应模型。是否使用 IMRT 对 SOM 的影响无统计学意义[  $OR=0.87(0.37,2.09)$ ,  $P=0.76$  ]。见图 10<sup>[22-23]</sup>。

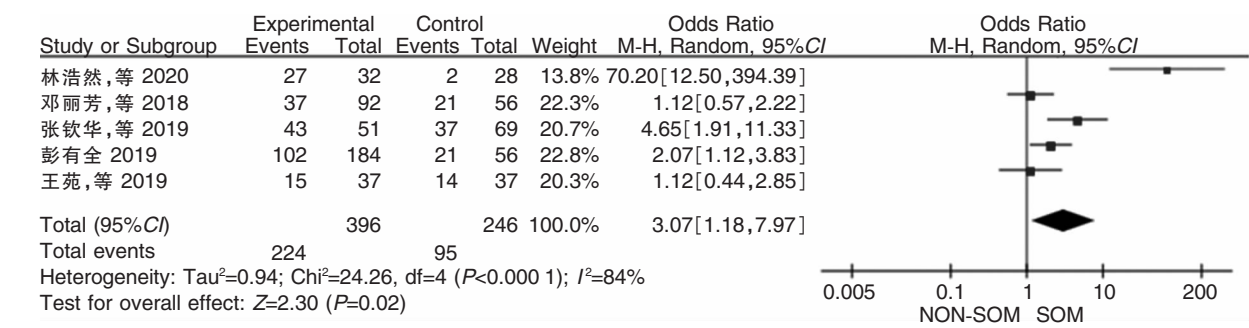


图 7 肿瘤分期(T3-T4)的森林图

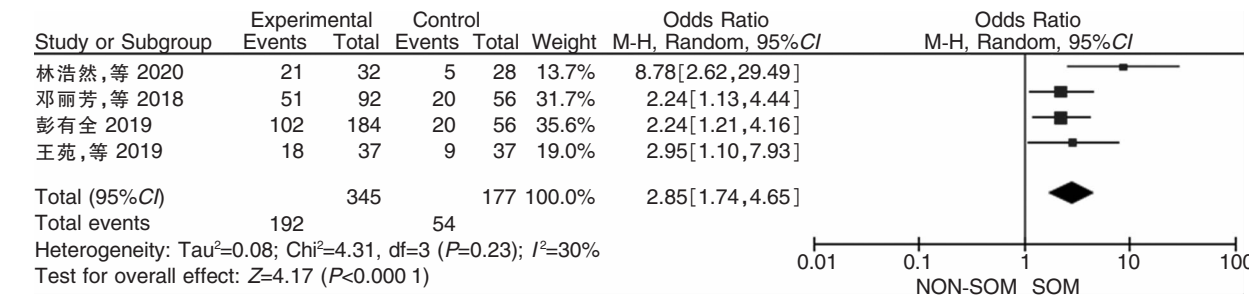


图 8 放疗剂量 $\geq 70$  Gy 的森林图

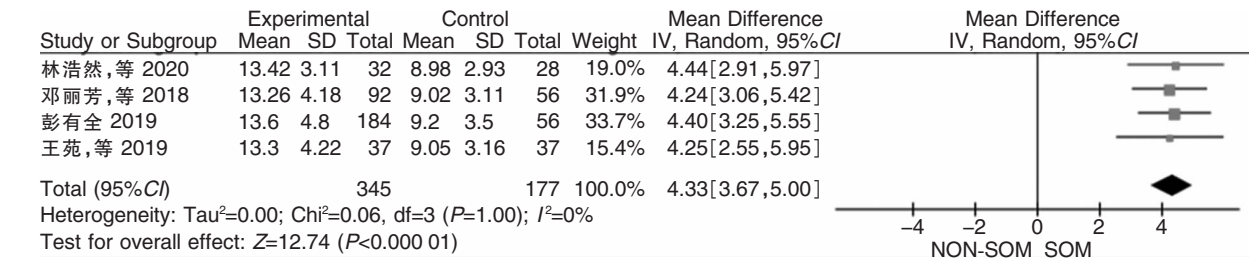


图 9 放疗时间的森林图

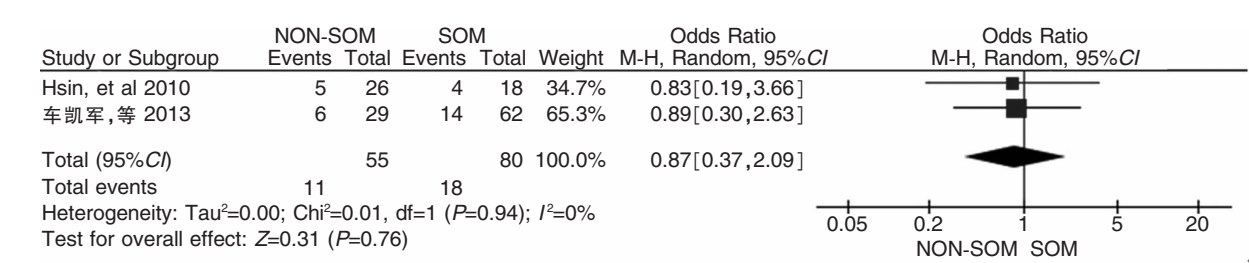


图 10 是否使用 IMRT 的森林图

### 3 讨论

放疗后 SOM 是最常见的副作用之一,其影响因素尚不清楚。在过去的几十年中,一些流行病学研究已经展开,以探讨 NPC 患者放疗后 SOM 的危险因素,但结果不完全一致。本研究在前人研究成果的基础上,采用循证医学方法系统评价放疗后 SOM 的影响因素,通过严格的纳入和排除标准筛选文献并进行质量评价,提高了研究结果的真实性和可靠性。本研究结果表明腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 、咽鼓管受累、肿瘤分期(T1-T2, T3-T4)、放疗剂量 $\geq 70$  Gy、放疗时间可能是影响放疗后 SOM 形成的因素。

其中,本研究纳入了3篇文献分析年龄对放疗后 SOM 的影响<sup>[17-19]</sup>,结果表明,年龄不是放疗后 SOM 的危险因素。纳入了5篇文献分析性别对放疗后 SOM 的影响<sup>[17-21]</sup>,分析结果表明,性别不是放疗后 SOM 的影响因素。IMRT 的分析仅包括2篇研究<sup>[22-23]</sup>。这两项研究都表明 IMRT 对预防放疗后 SOM 的作用不大。因此,是否使用 IMRT 不是危险因素,这与之前的临床观察不一致。IMRT 一直被认为在保护周围正常组织结构的同时可以实现良好的靶区覆盖<sup>[24-25]</sup>)。Wang 等<sup>[9,12]</sup>的研究还认为 IMRT 治疗使中耳腔剂量显著减少,放疗后 SOM 发病率降低。由于 IMRT 的纳入文献太少,故 IMRT 对放疗后 SOM 的实际影响还需要更多的临床证据。

本研究结果显示,NPC 患者放疗后 SOM 发生率的影响因素主要为3方面因素:

一是咽鼓管功能因素。多数学者认为,NPC 放疗后 SOM 的发生是多因素影响的结果,但与咽鼓管功能相关<sup>[26]</sup>,且与腭帆张肌萎缩程度有一定相关性<sup>[27-28]</sup>。在本研究中,纳入了4篇文献来分析腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 与放疗后 SOM 之间的关系<sup>[17-19,21]</sup>,结果表明腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 的患者 SOM 的发生概率是其他患者的3倍。考虑到研究的异质性较高,我们进行了敏感性分析。排除“林浩然,等 2020”后,异质性显著降低,“林浩然,等 2020”被认为是异质性的来源。排除“林浩然,等 2020”后显示腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 的患者发生 SOM 的概率是其他患者的1.91倍。Young<sup>[29]</sup>认为放疗后 SOM 的发展是鼻咽癌患者咽鼓管和炎症因子共同作用的结果。本研究共纳入5篇文章分析咽鼓管受累与放疗后 SOM 的关系<sup>[17-21]</sup>,结果表明咽鼓管受累的患者 SOM 的发病率约是未受累患者的3.8倍。考虑到这些研究的异质性较高,我们进行

了敏感性分析。排除“林浩然,等 2020”后,异质性显著降低,“林浩然,等 2020”被认为是异质性的来源。排除“林浩然,等 2020”后显示咽鼓管受累的患者 SOM 的发生率是未受累患者的2.73倍。

二是肿瘤发展因素。唐安洲等<sup>[30]</sup>的研究显示,SOM 的发生率随着 NPC 肿瘤 T1-T4 期依次增高,且与肿瘤发生部位相关。Hsin 等<sup>[23]</sup>也发现 NPC 患者 T 分期和放疗后 SOM 之间存在显著关系。在本研究中,纳入了5篇文章来分析肿瘤分期与放疗后 SOM 之间的关系<sup>[17-21]</sup>,结果表明 T3-T4 患者的放疗后 SOM 发生率约是 T1-T2 患者的3倍。同时,研究还表明,与 T3-T4 期相比,T1-T2 期患者是保护性因素,不易发生放疗后 SOM。考虑到这些研究的异质性较高,进行了敏感性分析。排除“林浩然,等 2020”和“张钦华,等 2019”后,异质性显著降低。但是,无论是 T1-T2 还是 T3-T4,敏感性分析后  $P$  值均从 0.02 变为 0.08。这表明肿瘤分期的统计结果并不稳定,其对放疗后 SOM 的影响需要更多的研究支持。

三是放射治疗因素。放疗射线可以直接对中耳腔、咽鼓管、腭帆张肌等重要结构产生损伤,有研究表明放射性副损伤是 NPC 放疗后 SOM 最直接、最根本的原因<sup>[31-32]</sup>。本研究共纳入4篇文章分析放疗剂量 $\geq 70$  Gy 与放疗时间对 SOM 的影响<sup>[17-19,21]</sup>,结果表明,患者的放疗剂量 $\geq 70$  Gy 患者 SOM 发生率是 $< 70$  Gy 患者的2.85倍。放疗后有 SOM 的患者的平均放疗时间比无 SOM 的患者长约4个月。这些研究的异质性均不明显。

本研究共纳入7篇文献,均采用随机效应模型进行分析。 $I^2 > 50\%$ 时对结果进行敏感性分析。除肿瘤分期外,其余结果稳定。然而,本研究也有一些局限性:①纳入的研究较少;②更多的中文文献被纳入研究,可能容易导致语言偏倚;③一些参考文献的异质性较高;④仅纳入已发表的文献,可能存在发表偏倚。

### 4 结论

腭帆张肌萎缩程度 $\geq 30\%$ 、咽鼓管受累、肿瘤分期、放疗时间和放疗剂量 $\geq 70$  Gy 可能是放疗后 SOM 的影响因素。早期发现肿瘤,寻找更好的放射治疗技术,缩小放射治疗的范围和持续时间,减少放射剂量的使用,可以更好地预防 SOM 的形成。

## 参考文献:

- [1] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64–80.
- [2] Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, et al. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998, 124(9): 951–962.
- [3] Tsang CM, Lui VWY, Bruce JP, et al. Translational genomics of nasopharyngeal cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61: 84–100.
- [4] 付振涛, 郭晓雷, 张思维, 等. 2014年中国鼻咽癌发病与死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(8): 566–571.
- [5] Yang Y, Li X, Zhou P, et al. Survival effects of radiotherapy on patients newly diagnosed with distant metastatic nasopharyngeal carcinoma in non-high-incidence areas [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 8169–8178.
- [6] Honoré HB BS, Bentzen SM, Møller K, et al. Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation [J]. *Radiother Oncol*, 2002, 65(1): 9–16.
- [7] McDowell L, Corry J, Ringash J, et al. Quality of life, toxicity and unmet needs in nasopharyngeal cancer survivors [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 930.
- [8] Yeh SA, Tang Y, Lui CC, et al. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(3): 672–679.
- [9] Wang SZ, Li J, Miyamoto CT, et al. A study of middle ear function in the treatment of nasopharyngeal carcinoma with IMRT technique [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93(3): 530–533.
- [10] Chi FH, Young YH. Inner ear deficits in irradiated nasopharyngeal carcinoma survivors [J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(11): 2565–2571.
- [11] Liang KL, Su MC, Twu CW, et al. Long-term result of management of otitis media with effusion in patients with post-irradiated nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 268(2): 213–217.
- [12] Wang SZ, Wang WF, Zhang HY, et al. Analysis of anatomical factors controlling the morbidity of radiation-induced otitis media with effusion [J]. *Radiother Oncol*, 2007, 85(3): 463–468.
- [13] Sun H, Cao C, Qiu X, et al. Efficacy of balloon dilatation of the eustachian tube in patients with refractory otitis media with effusion after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(6): 102724.
- [14] Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 1012–1024.
- [15] 周永. 国内鼻咽癌放疗后耳鼻咽喉并发症的现状与思考[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2018, 24(3): 193–196.
- [16] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000100.
- [17] 王苑, 张海琴, 李莉, 等. 三维放射治疗鼻咽癌并发分泌性中耳炎的临床研究 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(9): 1077–1080.
- [18] 邓丽芳, 李碧玉, 吴盖珍, 等. 鼻咽癌放疗后并发分泌性中耳炎 92 例临床分析 [J]. *海南医学*, 2018, 29(12): 1756–1758.
- [19] 彭有全. 鼻咽癌放疗后并发分泌性中耳炎的特征及相关因素分析 [J]. *中国基层医药*, 2019, 26(8): 923–925.
- [20] 张钦华, 利锦燕, 邹雨荷. 鼻咽癌调强放疗后并发分泌性中耳炎相关因素研究 [J]. *黑龙江中医药*, 2019, 48(2): 250–251.
- [21] 林浩然, 李郁明, 杨田福. 鼻咽癌放疗并发分泌性中耳炎的临床病理特征及影响因素分析 [J]. *临床医学工程*, 2020, 27(7): 875–876.
- [22] 车凯军. 鼻咽癌中耳高剂量放疗对分泌性中耳炎发生率的影响 [D]. 汕头: 汕头大学医学院, 2013: 1–39.
- [23] Hsin CH, Chen TH, Young YH, et al. Comparison of otologic complications between intensity-modulated and two-dimensional radiotherapies in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 143(5): 662–668.
- [24] Poon I, Xia P, Weinberg V, et al. A treatment planning analysis of inverse-planned and forward-planned intensity-modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(5): 1625–1633.
- [25] Moon SH, Cho KH, Lee CG, et al. IMRT vs. 2D-radiotherapy or 3D-conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: Survival outcome in a Korean multi-institutional retrospective study (KROC 11–06) [J]. *Strahlenther Onkol*, 2016, 192(6): 377–385.
- [26] 何光耀, 唐军, 尧振兴, 等. 鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎中 IL-1 $\beta$  和内毒素的表达与咽鼓管功能障碍的关系 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2018, 24(3): 202–207.
- [27] 周永, 唐安洲. 鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎的研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2002, 8(1): 49–51.
- [28] 高艺玲, 唐安洲, 刘津, 等. 鼻咽癌放疗前后腭帆张肌横截面积的改变与分泌性中耳炎的相关性分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24(16): 743–745.
- [29] Young YH. Irradiated ears in nasopharyngeal carcinoma survivors: A review [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(3): 637–642.
- [30] 唐安洲, 曾钢, 周永, 等. CT 扫描对鼻咽癌并发分泌性中耳炎的辅助诊断意义 [J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2000, 14(8): 359–361.
- [31] Kuo CL, Wang MC, Chu CH, et al. New therapeutic strategy for treating otitis media with effusion in postirradiated nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *J Chin Med Assoc*, 2012, 75(7): 329–334.
- [32] 龚桃根, 文忠, 柯朝阳. 鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎的病因及发病机制 [J]. *中华耳科学杂志*, 2018, 16(6): 903–906.

(收稿日期: 2021–12–07)

本文引用格式: 郭丽青, 苗春雨, 付衍朋, 等. 鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎影响因素的 Meta 分析 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(6): 53–60. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202221488

Cite this article as: GOU Liqing, MIAO Chunyu, FU Yanpeng, et al. Factors influencing secretory otitis media after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a Meta-analysis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(6): 53–60. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202221488