

鼠神经生长因子治疗突发性耳聋疗效的 Meta 分析

张晓娟¹, 冯小迪², 陈剑秋¹, 朱春生^{1*}

1. 济南军区总医院, 山东 济南 250000

2. 泰山医学院, 山东 泰安 271016

摘要: **目的** 运用 Meta 分析方法评价鼠神经生长因子治疗突发性耳聋的疗效。**方法** 计算机检索 Pubmed、Embase、中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库, 对纳入的随机对照试验文献进行质量评价, 并采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结局指标为总有效率。**结果** 共纳入 10 篇随机对照试验, 共 1 093 例患者。Meta 分析结果显示, 鼠神经生长因子治疗突发性耳聋的总有效率高于对照组 [OR=3.21, 95%CI (2.31, 4.44), $P<0.01$]。**结论** 鼠神经生长因子治疗突发性耳聋具有较好的疗效, 但仍需开展高质量的药物临床试验。

关键词: 鼠神经生长因子; 突发性耳聋; Meta 分析

中图分类号: R987 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)04-0547-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.033

Meta analysis on effect of mouse nerve growth factor in treatment of sudden deafness

ZHANG Xiao-juan¹, FENG Xiao-di², CHEN Jian-qi¹, ZHU Chun-sheng¹

1. Jinan Military General Hospital, Jinan 250000, China

2. Taishan Medical University, Tai'an 271016, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of mouse nerve growth factor in treatment of sudden deafness by Meta analysis. **Methods** By searching Pubmed, Embase, Chinese Academic Journal (CD), and Wanfang Database, the quality assessment of qualified randomly control trials was evaluated. Meta analysis was carried out by Rev Man 5.3 software. The outcomes included the clinical effects. **Results** A total of 10 studies were included, involving 1 093 patients. Meta analysis showed that the total effective rate of mouse nerve growth factor in treatment of sudden deafness was higher than that in control group [OR = 3.21, 95%CI (2.31, 4.44), $P < 0.01$]. **Conclusion** Mouse nerve growth factor could improve the clinical efficacy of sudden deafness, but it is necessary to carry out high quality of drug clinical trials.

Key words: mouse nerve growth factor; sudden deafness; Meta analysis

突发性耳聋是指瞬间或几小时或 3 d 内突然发生原因不明的一种感音神经性聋, 是耳鼻喉科常见病多发病, 有时可合并耳鸣、眩晕等症状, 严重时影响患者的正常生活与工作。至今, 医学界对突发性耳聋的病因及发病机制仍不明确。可能的发病机制是内耳血液循环障碍、病毒感染、自身免疫性疾病、变态反应等导致耳蜗组织缺血、缺氧, 毛细胞变性, 最终引起听力下降^[1]。听力主要依赖耳蜗毛细胞的感受及螺旋神经元的传导。注射用鼠神经生长因子是从小鼠颌下腺中提取并纯化的神经生长因

子, 属于神经营养因子家族成员, 外源性的神经生长因子可以保护感觉神经元减轻伤害的程度, 促进神经纤维再生, 有助于神经功能的恢复^[2]。鼠神经生长因子不仅具有营养神经的作用, 而且能够保护及促进神经再生等多重生物学效应, 是一种研究最透彻最早的神经生长因子, 临床上在神经系统疾病治疗研究中被广泛应用^[3-4]。现有许多文献报道鼠神经生长因子可以提高综合治疗突发性耳聋的有效率, 逐渐成为综合治疗突发性耳聋的手段之一。本研究对设有随机对照组的鼠神经生长因子在突发性耳聋

收稿日期: 2015-12-11

作者简介: 张晓娟, 工作于济南军区总医院。E-mail: 1273539882@qq.com

*通信作者 朱春生, 教授。E-mail: showing100@163.com

综合治疗中应用的文献进行整理，系统评价并统计分析，目的在于从循证医学的角度探讨此法的疗效。

1 资料与方法

1.1 检索策略

主要采取计算机检索方式，数据库包括 Pubmed、Embase、中国学术期刊（网络版）、万方数字化期刊全文库。检索年限为建库至 2015 年。英文关键词为“sudden deafness”、“sudden hearing loss”、“SHL”、“nerve growth factor”、“mNGF”、“mouse nerve growth factor”；中文关键词为“突发性耳聋”、“突发性聋”、“突聋”、“神经生长因子”、“恩经复”、“金路捷”、“苏肽生”。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 已公开发表的随机对照试验或临床对照试验方法，无论是否采用盲法，对照与实验组不能同时应用鼠神经生长因子，且鼠神经生长因子不能在突发性耳聋治疗中单独使用；限定语种为英语与中文。

1.2.2 研究对象 参照 2005 年公布的突发性耳聋诊断和治疗指南^[5]或中华医学会耳鼻咽喉科学会和中华耳鼻咽喉科杂志编委会（1997 年）疗效分级标准^[6]，入选患者必须符合其一标准。如患者患有其他有关全身疾病的予以相应措施控制。

1.2.3 干预措施 纳入的文献中治疗组的干预措施为综合治疗突发性耳聋中应用鼠神经生长因子的患者。对照组采用相应药物治疗和（或）其他改善微循环的措施。药物及其他改善微循环的措施可以一种或多种连用。

1.2.4 主要结局指标 随访或治疗结束时平均听阈下降 10~15 dB 以上为治疗有效指标，主要结局指标为总有效率。

1.3 文献质量评价方法

根据 Cochrane 系统评价员手册中的质量评价标准，对纳入的文献进行以下几个方面的评估：（1）随机化方法；（2）分配隐藏情况；（3）是否采用盲法；（4）对退出/失访情况是否报道。将研究质量分为 3 级，A 级：低度偏倚，完全满足以上 4 条质量标准，发生各种偏倚的可能性最小；B 级：中度偏倚，其中 1 条或 1 条以上的标准为部分满足，有发生偏倚的中度可能；C 级：高度偏倚，其中 1 条或 1 条以上的标准完全不满足，有发生偏倚的高度可能。评选工作有两个评价员独立完成，经过讨论后，做出最后的判定。

1.4 资料分析

利用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。各纳入研究结果的异质性采用 χ^2 检验，并用 I^2 衡量异质性大小。若无统计学异质性（ $P>0.1$ ， $I^2<50\%$ ）时，采用固定效应模型进行 Meta 分析；如各研究在统计学上显示异质性（ $P\leq 0.1$ ， $I^2\leq 50\%$ ）时，采用随机效应模型，并分析产生异质性的原因，必要时，进行亚组分析；如各研究间无临床异质性而存在统计学异质性，则可采用随机效应模式进行 Meta 分析。计数资料采用比值比（OR），有效量采用 95% 的可信区间（95%CI）。以 Meta 分析结果中的治疗组与对照组总有效率的 OR 为横坐标，以试验的样本数为纵坐标绘出漏斗图，分析所收集的临床研究资料的分布形态，判断是否存在发表性偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况

共检出文献 116 篇，最终纳入 10 篇^[7-16]，共纳入 1 093 例患者。所纳入的 10 个研究中均为中文文献。见表 1。

2.2 方法学质量评价

8 篇^[7-10, 12-14, 16]文献中明确提出“随机”字样，其中只有 3 篇^[8, 14, 16]说明随机方法是由随机数字表格法和抽签法产生分组的，其余都没有说明随机化方法，1 篇^[9]文献提到双盲原则，有 1 篇^[8]文献对退出/失访情况进行了报告；2 篇^[11, 15]未明确提出随机分组。所有纳入研究均未说明隐藏分配方案。见表 2。

2.3 Meta 分析结果

10 篇文献共纳入 1 093 例患者。经检验，各研究间无明显的统计学异质性（ $P>0.1$ ， $I^2<50\%$ ），采用固定效应模型进行 Meta 分析，OR=3.21，95%CI（2.31，4.44），结果显示治疗组的总有效率高于对照组（ $P<0.01$ ），见表 3。

2.4 倒漏斗图分析

本次研究对入选的 10 篇文献的有效率绘制漏斗图，结果发现各点基本呈对称性分布，提示发表偏倚性较小，见图 1。

3 讨论

突发性耳聋从提出到现在，其病因及机制仍不明确。目前，针对突发性耳聋的治疗方法很多，国内主要采用扩血管剂改善循环、糖皮质激素、抗病毒药物、神经营养剂营养神经及高压氧、抗凝剂等治疗^[7]。但时至今日尚未发现非常有效的治疗方法，临床方法也没能统一。据国内外研究报道，无

表1 纳入研究的基本信息

Table 1 Basic information of included trials

纳入研究	例数 (T/C)	干预措施		疗程/d	结局指标
		治疗组	对照组		
周宇亮 ^[7]	50/54	鼠神经生长因子加常规治疗	常规治疗	15	总有效率
周浩等 ^[8]	51/45	鼠神经生长因子加常规治疗	常规治疗	28	总有效率
唐江凤等 ^[9]	25/18	鼠神经生长因子加常规治疗	常规治疗	10	总有效率
张明智等 ^[10]	62/58	鼠神经生长因子加常规治疗	常规治疗	10	总有效率
徐婷等 ^[11]	50/65	鼠神经生长因子加常规治疗	常规治疗	10~12	总有效率
涂博等 ^[12]	30/30	鼠神经生长因子加常规治疗	常规治疗	28	总有效率
王延飞等 ^[13]	136/54	鼠神经生长因子加常规治疗	常规治疗	14~30	总有效率
谢凤梅 ^[14]	52/52	鼠神经生长因子加常规治疗	常规治疗	19	总有效率
赵春红等 ^[15]	102/85	鼠神经生长因子加常规治疗	常规治疗	14	总有效率
黎柱杨等 ^[16]	40/34	鼠神经生长因子加常规治疗	常规治疗	14	总有效率

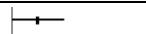
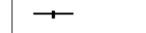
表2 纳入文献质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	退出/失访	意向分析	质量评价
周宇亮 ^[7]	不详	不详	不详	无	无	B
周浩等 ^[8]	抽签法	不详	不详	有	无	B
唐江凤等 ^[9]	不详	不详	双盲	无	无	B
张明智等 ^[10]	不详	不详	不详	无	无	B
徐婷等 ^[11]	未明确描述	不详	不详	无	无	C
涂博等 ^[12]	不详	不详	不详	无	无	B
王延飞等 ^[13]	不详	不详	不详	无	无	B
谢凤梅 ^[14]	随机数字表格法	不详	不详	无	无	B
赵春红等 ^[15]	未明确描述	不详	不详	无	无	C
黎柱杨等 ^[16]	按入院时间随机分组	不详	不详	无	无	B

表3 两组的总有效率比较

Table 3 Comparison on effective rates between two groups

纳入研究	治疗组		对照组		平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	有效数/例	总数/例	有效数/例	总数/例			
周宇亮 ^[7]	42	50	36	54		13.4	2.63 [1.02, 6.75]
周浩等 ^[8]	49	51	40	45		4.0	3.06 [0.56, 16.63]
唐江凤等 ^[9]	24	25	14	18		1.6	6.86 [0.70, 67.60]
张明智等 ^[10]	60	62	50	58		4.0	4.80 [0.97, 23.64]
徐婷等 ^[11]	34	50	27	65		18.2	2.99 [1.38, 6.47]
涂博等 ^[12]	26	30	19	30		6.1	3.76 [1.04, 13.65]
王延飞等 ^[13]	116	136	30	54		15.3	2.99 [2.27, 9.50]
谢凤梅 ^[14]	50	52	43	52		4.0	5.23 [1.07, 25.54]
赵春红等 ^[15]	87	102	62	85		24.0	2.15 [1.04, 4.45]
黎柱杨等 ^[16]	34	40	24	34		9.4	2.36 [0.76, 7.38]
总例数 (95%CI)	522	598	345	495		100.0	3.21 [2.31, 4.44]

异质性: $\chi^2=3.76$, $df=9$ ($P=0.93$); $I^2=0\%$
 整体效果检验: $Z=7.01$ ($P<0.01$)

0.01 0.1 1 10 100
 利于治疗组 利于对照组

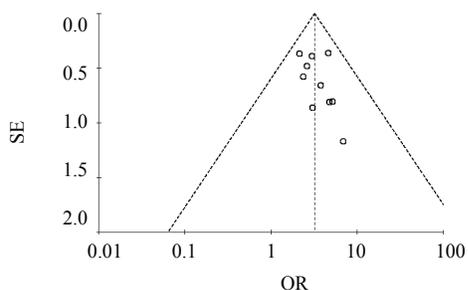


图 1 纳入文献偏倚性分析漏斗图

Fig. 1 Funnel plot for bias of included literatures

论是内源性的还是外源性的鼠神经生长因子，对内耳毛细胞都有一定的保护作用，因此鼠神经生长因子被认为对突发性耳聋的治疗有一定临床疗效，而逐渐在突发性耳聋的综合治疗中被应用。

系统评价是一种临床研究方法，是尽量地全面收集符合纳入标准的所有相关临床研究，且逐个进行严格的评价和分析，必要时进行定量合成的统计学处理，从而得出综合性结论的一个研究过程。高质量的系统评价可被临床指南引用，现多认为 Meta 分析是系统评价的一种类型。因此本文希望运用 Meta 分析方法能证明鼠神经生长因子在突发性耳聋综合治疗中的有效性。结果显示，对突发性耳聋来说，在综合治疗中使用鼠神经生长因子能提高有效性。因纳入分析的 10 个研究只有大多数文献为随机对照试验，只有少数几篇为临床对照试验，其分析结果有一定的可信度。然而 Meta 分析本身就是二次文献的研究，它的质量直接取决于现有研究资料的质量。它只能对现有资料进行综合分析，今日的结论可能由于新的临床研究证据的出现而推翻。而且由于本研究纳入的文献绝大部分未清楚地说明随机的方法，也未交代分配隐藏和盲法的具体方法等，也难以规避定位偏倚、语言偏倚及一定的发表偏倚，故研究结果的证据强度偏低。以后需要更多的、较高质量的、多中心、随机及双盲的临床试验，以进一步得到该药疗效的证据，以便更好服务临床工作。

参考文献

[1] 孙 亮. 突发性耳聋的病因及预后因素研究进展 [J]. 海南医学, 2013, 24(13): 1967-1969.

[2] 乌优图, 王运杰. 神经生长因子对神经干细胞分化及神经元轴突形成的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(29): 5631-5635.

[3] 张燕平. 鼠神经生长因子治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(19): 35-37.

[4] 李 龙, 杨金庆, 蔡邵帅. 鼠神经生长因子联合奥拉西坦治疗重型急性颅脑损伤的临床观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(7): 846-849.

[5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 突发性聋的诊断和治疗指南 (2005 年, 济南) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(5): 325.

[6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 突发性聋诊断依据和疗效分级 [J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1997, 32(2): 72.

[7] 周宇亮. 苏肽生治疗突发性聋的疗效观察 [J]. 北方药学, 2014, 11(11): 43.

[8] 周 浩, 范贤勇, 曾卫东. 鼠神经生长因子治疗中重度突发性聋的临床观察 [J]. 医学综述, 2014, 20(9): 1713-1715.

[9] 唐江凤, 郭中秋, 杨 杰, 等. 鼓室内注射鼠神经生长因子加地塞米松治疗突发性耳聋的临床研究 [J]. 中国高等医学教育, 2013, (4): 145-146.

[10] 张明智, 王以仁, 王正中. 鼠神经生长因子联合葛根素治疗突发性聋 [J]. 中国基层医药, 2012, 19(1): 79-80.

[11] 徐 婷, 肖大江, 吴四海, 等. 鼠神经生长因子治疗突发性聋的临床疗效研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(10): 735-737.

[12] 涂 博, 蒋立新, 马玉坤. 鼠神经生长因子治疗突发性聋的临床疗效观察 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2014, 22(2): 204-205.

[13] 王延飞, 赵洪春, 车 娟, 等. 鼠神经生长因子联合高压氧治疗突发性聋疗效及预后相关因素分析 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21(6): 629-632.

[14] 谢凤梅. 鼠神经生长因子治疗突发性耳聋临床观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(3): 364-366.

[15] 赵春红, 李玉杰. 鼠神经生长因子治疗突发性耳聋疗效分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(21): 17-18.

[16] 黎柱杨, 王 春. 鼠神经生长因子治疗突发性耳聋的临床观察 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(4): 340-341.

[17] 许朝霞. 突发性耳聋的治疗 [J]. 山东医药, 2005, 45(12): 68.