

利多卡因治疗主观性耳鸣的Meta-分析

张梦宇^{1*}, 李进峰¹, 李丰军², 张媛¹

1. 威海市立医院 药剂科, 山东 威海 264200

2. 威海市立医院 中医科, 山东 威海 264200

摘要: **目的** 系统评价利多卡因治疗耳鸣的疗效, 为老药新用提供临床依据。**方法** 计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane Central、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文期刊全文数据库 (VIP) 和万方数据库中利多卡因治疗主观性耳鸣的临床随机对照试验 (RCTs), 检索时间从建库到2019年6月, 采用 Review Manager 5.3 软件进行数据分析。**结果** 共归入 17 篇 RCTs, 1 691 位患者 (1 737 耳), 其中对照组 842 例, 试验组 859 例。Meta-分析结果显示利多卡因对耳鸣的疗效高于传统疗法 (OR=3.11, 95%CI=2.44~3.97, Z=9.12, P<0.000 01)。**结论** 利多卡因能明显缓解耳鸣症状, 具有较高的临床应用价值。

关键词: 利多卡因; 主观性耳鸣; 随机对照试验; Meta-分析; 临床疗效

中图分类号: R987 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 04-0773-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.035

A Meta-analysis of lidocaine in treatment of subjective tinnitus

ZHANG Mengyu¹, LI Jinfeng¹, LI Fengjun², ZHANG Yuan¹

1. Pharmacy Department, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, China

2. Traditional Chinese Medicine Department, Weihai Municipal Hospital, Weihai 264200, China

Abstract: Objective In order to provide clinical evidence for the new role of old drugs, systematically evaluate the curative effect of lidocaine on tinnitus. **Methods** The clinical randomized controlled trials (RCTs) about lidocaine in treatment of subjective tinnitus in Pubmed, Embase, Cochrane Central, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database were searched until June 2019 by computer. Data statistics were conducted by Review Manager 5.3 software. **Results** A total of 17 RCTs articles and 1 691 patients (1 737 ears) were included. The control group includes 842 cases and the experimental group is 859 cases. Meta-analysis result shows that lidocaine has a higher therapeutic effect on tinnitus than traditional therapies (95%CI=2.44~3.97, OR=3.11, Z=9.12, P<0.000 01). **Conclusion** Lidocaine can significantly relieve the symptoms of tinnitus in patients and has a strong clinical application value.

Key words: lidocaine; subjective tinnitus; randomized controlled trial; Meta-analysis; curative effect

耳鸣是不伴外界客观声源时在患者耳内或颅内感知的异常声音, 是耳鼻喉科常见的顽症, 根据患者的自我感受可将耳鸣分为主观性耳鸣和客观性耳鸣。随着生活方式的改变, 娱乐噪音暴露、被动吸烟、长时间佩戴耳机等都会使耳鸣的发病率升高^[1]。成人耳鸣的患病率为 10%~15%^[2], 60 岁以上老年人发病率高达 30%^[3]。因耳鸣造成的听力和注意力下降、失眠、烦躁、抑郁等不良影响已经严重降低了人们的生活质量, 所以临床上急需有效、经济的治疗手段。

利多卡因是临床上常用的局麻药, 也是治疗室性心律过速的首选药物。早在 1935 年, Barany 首次报告提出普鲁卡因在下鼻甲注射时可缓解耳鸣^[4]。近几十年来相继发现利多卡因对耳鸣有治疗作用, 国外开展的临床研究以 1.5 mg/kg 的利多卡因静脉给药治疗 32 例耳鸣患者, 其中有 14 例症状得到缓解^[5]。Emmett 等^[6]以 0.1 g 利多卡因静脉给药治疗 2 756 例耳鸣患者, 发现 63% 的单侧耳鸣及 74% 的双侧耳鸣缓解率达到 50% 以上。然而, 利多卡因治疗主观性耳鸣在临床上使用属于超说明书用药, 缺

收稿日期: 2019-10-19

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划保健项目(2015BJYB44)

*通信作者: 张梦宇, 女, 药剂师, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 1551906916@qq.com

乏系统的评价以及有关指南及专家共识的认可,不利于主观性耳鸣的规范治疗。本文对国内外公开发表的利多卡因治疗主观性耳鸣的文献进行Meta-分析,旨在为临床上该药治疗主观性耳鸣提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献的纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)患者的第一主诉为耳鸣;(2)纳入文献均为随机对照临床试验(RCTs),试验组以利多卡因治疗,对照组以生理盐水、地塞米松、西比灵、血管扩张药等常规药物治疗;(3)具有完整的实验过程描述和数据资料、明确的疗效判定标准。

1.1.2 排除标准 (1)重复发表的文献、会议论文、综述及案例分析;(2)非RCTs,对照组、试验组及干预措施设计不合理的文献;(3)无法获取完整的文献及数据资料;(4)动物试验;(5)有耳部或听觉中枢病变的患者;(6)有血管搏动性耳鸣、梅尼埃病、突发性耳聋、耳硬化症等病情的患者。

1.2 文献检索

计算机检索 Embase、Cochrane Central、Pubmed、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库,纳入从各数据库建库之日起到2019年6月为止发表的利多卡因治疗主观性耳鸣的RCTs。英文主题词为 lidocaine、subjective tinnitus,中文主题词为利多卡因、主观性耳鸣。

1.3 资料提取

文献筛选与资料提取由两名研究员严格独立完成,随后交叉复审;对有异议的文献则由两人商讨或经第3方审核裁决。文献提取内容包括:文献的第一作者、发表年份、试验设计方案、研究对象的年龄、对照组与试验组的人数(耳数)与有效人数(耳数)、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Jadad评分量表和Cochrane系统评价员手册5.1.0^[7]中偏倚风险评估工具对文献进行评价。(1)Jadad量表包括随机序列产生、随机化隐藏、盲法(不清楚或未使用计0分、不清楚计1分、恰当计2分)、撤出与退出(未描述计0分、描述计1分)。文献评分总和1~3分为低质量,4~7分则为高质量。(2)偏倚风险评估包括随机序列产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、对统计结局施盲、结局数据的完整性、选择性报告结果及其他偏倚来源;分为低风险、不确定和高风险3个等级。

1.5 疗效评价标准

1.5.1 疗效评价标准 (1)参照问答表将耳鸣的主观感受得分进行评估;(2)临床疗效评定标准参照文献^[8]制定痊愈、显效、有效及无效4个等级,临床有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数。

1.5.2 剂量判定依据 参照赵维仁^[9]使用利多卡因治疗耳鸣的临床研究,将利多卡因 $<3\text{ mL/kg}$ 定义为小剂量、 $3\text{ mL/kg}\leq$ 利多卡因 $<9\text{ mL/kg}$ 设为中剂量、 $\geq 9\text{ mL/kg}$ 则为大剂量,探讨利多卡因治疗主观性耳鸣较为合适的临床剂量。

1.6 数据分析

采用Review Manager 5.3应用软件进行Meta-分析。利用 Q 统计量检验及 I^2 检验两种方法对异质性进行检验。 $P>0.1$ 、 $I^2<50\%$,无异质性,选用固定效应模型进行分析; $P<0.1$ 、 $I^2\geq 50\%$,有异质性,采取随机效应模型进行分析,并进行亚组和敏感性分析,分析排除差异来源。计数变量用95%置信区间(95%CI)和比值(OR)表示。OR=1为无差异;OR <1 为试验组发生得少;OR >1 为试验组发生的多。绘制倒漏斗图观察和分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检文献1556篇,剔除重复文献534篇,剔除综述、个别案例、动物实验等无效文献998篇、纳入人群及干预措施不合理文献7篇后,共归入17篇RCTs^[4,10-25],包括1篇英文文献和16篇中文文献。此次研究包括1691位患者(1737耳),其中对照组842例、试验组959例。疗程及疗效评估多在3周内完成,有4篇文章进行了1个月到半年不等的随访。纳入文献基本信息见表1。

2.2 文献质量评价

用Jadad评分量表评价纳入文献的适量,结果显示1篇为1分、10篇为2分、大于等于3分的为7篇,见表1。文献的偏倚风险评估结果见图1。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 临床有效率分析 共纳入17篇文献^[4,10-25],包括1691位患者(1737耳),其中对照组842例,试验组859例。异质性检验结果表明数据无异质性($P=0.52$, $I^2=0\%$),故用固定效应模型进行Meta-分析,见图2。结果显示利多卡因试验组较对照组在治疗耳鸣时的疗效更加显著(OR=3.11,95%CI=2.44~3.97, $Z=9.12$, $P<0.00001$)。

2.3.2 剂量分析 共纳入16篇文献^[4,10-22,24-25],其中小剂量组包含10个研究^[4,10-13,15-17,19,24],中剂量组共2

表1 纳入文献基本信息
Table 1 Basic information of included literature

纳入研究	组别	n/耳	给药剂量	给药途径	疗程/d	有效/耳	Jadad评分
洪艳丽 ^[4]	对照	32	常规治疗	耳后封闭	10	18	2
2011	试验	32	2%利多卡因2 mL			28	
Elzayat ^[10]	对照	22	常规治疗	鼓膜内注射	每隔1周重复	10	2
2018	试验	22	2%利多卡因2 mL		3次	16	
丁丹 ^[11]	对照	25	常规治疗	外耳道声频共振导入	7~21	13	2
2013	试验	24	2%利多卡因1.5~2.5 mL			18	
任晓楠 ^[12]	对照	40	常规治疗	穴位注射	15	28	1
2013	试验	40	2%利多卡因1 mL			36	
刘宝琪 ^[13]	对照	50	常规治疗	耳后封闭	10	39	4
2018	试验	50	2%利多卡因2 mL			48	
刘福堂 ^[14]	对照	30	常规治疗	静滴2 h	14	14	2
2014	试验	30	利多卡因0.1 g(5 mL)			23	
吴小娟 ^[15]	对照	74	常规治疗	穴位注射	21	53	3
2017	试验	74	2%利多卡因0.5 mL			56	
周昕 ^[16]	对照	35	常规治疗	穴位注射	14	14	2
2017	试验	35	2%利多卡因1 mL			23	
周灿禄 ^[17]	对照	65	常规治疗	穴位注射	35	45	2
2008	试验	70	2%利多卡因0.5 mL			59	
宗建华 ^[18]	对照	60	常规治疗	静滴2 h	22~23	28	2
2010	试验	60	利多卡因0.2 g(10 mL)			45	
曲中源 ^[19]	对照	70	常规治疗	穴位注射	14	54	3
2017	试验	70	2%利多卡因1 mL			65	
朱琳玲 ^[20]	对照	36	常规治疗	穴位注射	14	28	2
2015	试验	34	2%利多卡因10 mL			31	
李亚南 ^[21]	对照	30	常规治疗	iv	14	16	3
2012	试验	32	2%利多卡因10 mL			28	
袁野 ^[22]	对照	45	常规治疗	静滴2 h	10	37	2
2017	试验	45	利多卡因0.2 g(10 mL)			43	
谢焕清 ^[23]	对照	180	常规治疗	未提及	14	144	3
2016	试验	180	2%利多卡因(不详)			162	
邹桂年 ^[24]	对照	43	常规治疗	耳后封闭	10	24	3
2016	试验	44	2%利多卡因2 mL			38	
黄艳 ^[25]	对照	20	常规治疗	耳后封闭	10	5	2
2018	试验	20	2%利多卡因3 mL			16	

个研究^[14,25],大剂量组共4个研究^[18,20-22]。异质性检验显示3个剂量利多卡因均无异质性,故选用固定效应模型进行Meta-分析,见图3、4、5。结果显示小剂量利多卡因(95%CI=2.10~4.01, OR=2.90, Z=6.45, P<0.000 01)、中剂量利多卡因(95%CI=2.37~13.67, OR=5.69, Z=3.89, P=0.000 1)、大剂量利多卡因(95%CI=2.04~6.03, OR=3.51, Z=4.54, P<0.000 01)与对照组比较均有统计学差异;中、大剂量利多卡因OR值较对照组高,治疗主观性耳鸣

的疗效更加显著。

2.4 偏倚分析

以临床有效率结果绘制倒漏斗图,结果见图6。各研究点集中分布于图形中下部,表明17项研究的样本量普遍偏小;左下角出现部分缺失,推测存在一定的发表偏倚,有阴性结果尚未发表。

2.5 不良反应

5篇文献^[10-11,13,20,24]提及头痛头晕、嗜睡、恶心呕吐、眼结膜充血等轻度不良应,但不具有统计学差

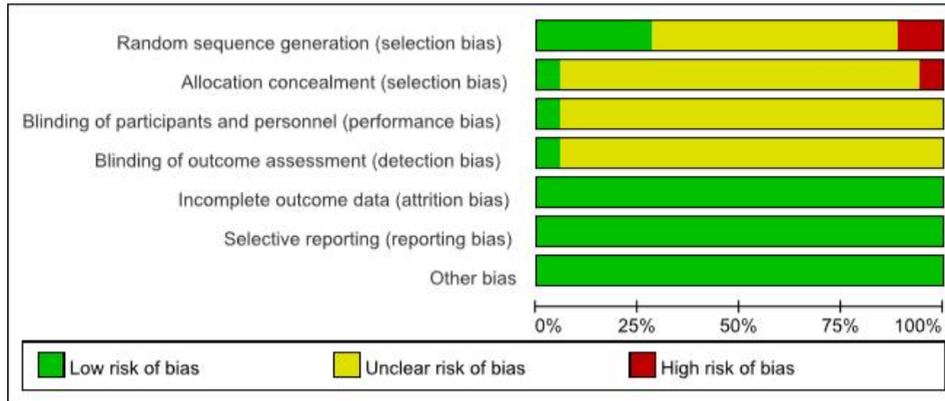


图1 偏倚风险图
Fig. 1 Risk of bias

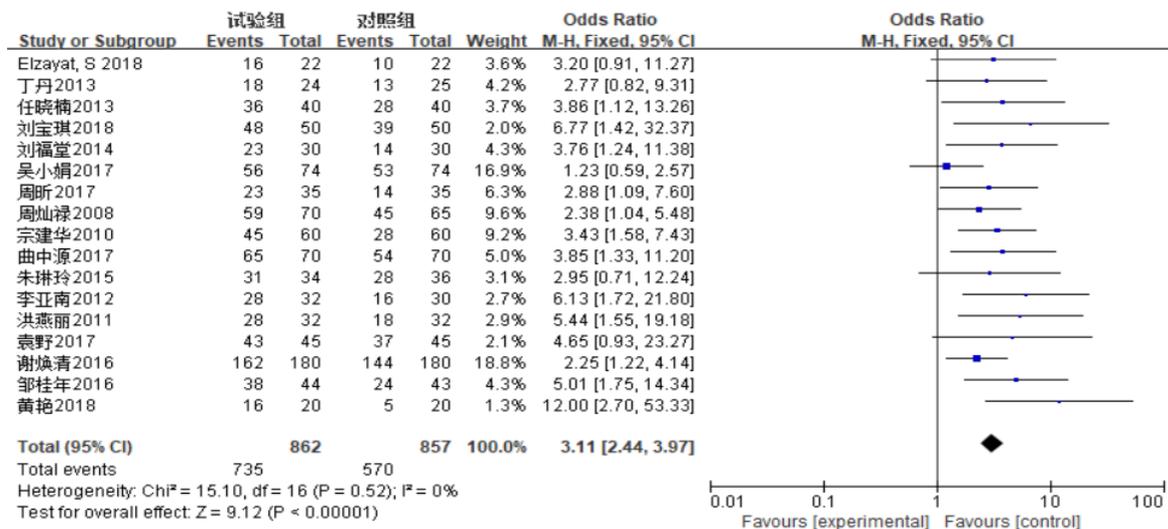


图2 两组有效率的Meta-分析森林图
Fig. 2 Meta-analysis of forest plot in total efficacy rate between two groups

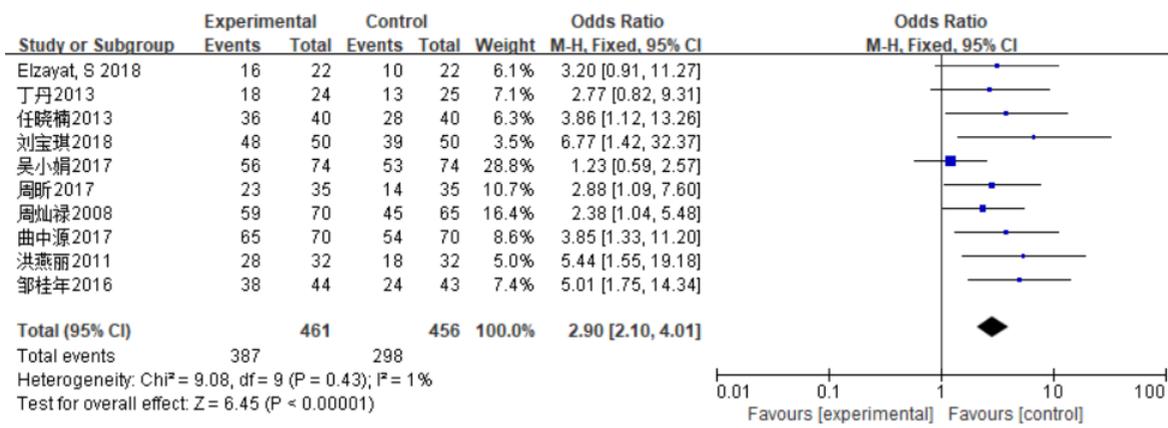


图3 利多卡因小剂量组的Meta-分析森林图
Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in small dose group of lidocaine

异,对试验的影响较小;其余文献未提及或未发
心律失常等明显的不良反应,说明利多卡因对治
主观性耳鸣具有良好的安全性。

3 讨论

主观性耳鸣的发病机制仍然不明确,目前市
场上还没有一种被美国食品药品监督管理局(FDA)或欧

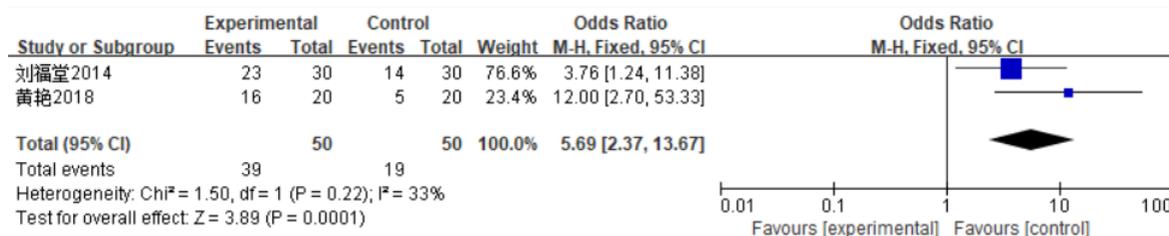


图4 利多卡因中剂量组的Meta-分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in medium dose group of lidocaine

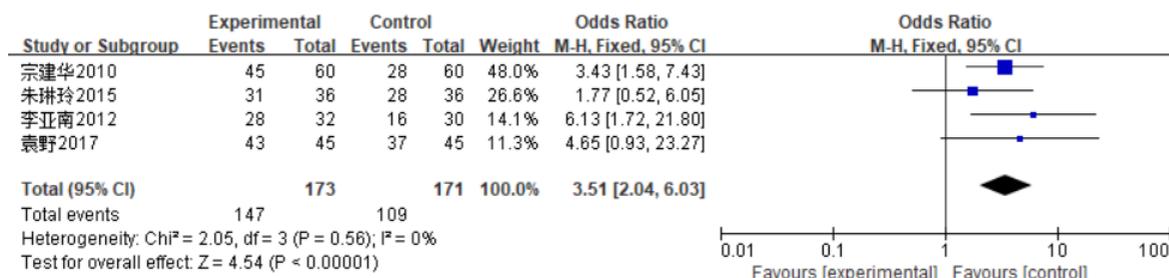


图5 利多卡因大剂量组的Meta-分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in high dose group of lidocaine

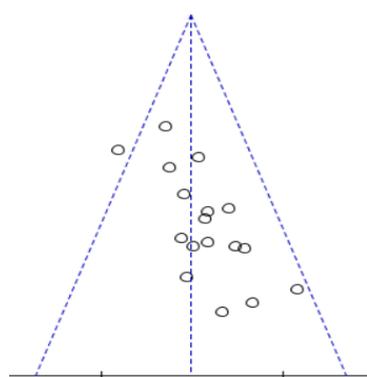


图6 临床有效率的倒漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of total efficacy

盟药品管理局(EMA)批准的适应症为治疗主观性耳鸣的药物。尽管如此,但是还有很多临床机构尝试用多种药物治疗主观性耳鸣,这其中包括利多卡因。国内外学者对利多卡因的治疗效果进行了不懈探索,但因研究结果不尽相同而没有形成共识,故对其采用Meta-分析十分必要。

3.1 利多卡因的作用机制

利多卡因在临床上常用来局部麻醉和抗室性心律失常。随着专家学者对利多卡因不断的探索,发现其作为膜稳定剂可调节细胞因子,减少氧自由基生成,降低炎症反应,抑制致病菌生长,从多方面发挥免疫调节作用^[26]。利多卡因缓解主观性耳鸣症状可能是通过抑制钠离子通道,进而降低听觉神经元的兴奋性;改善血管及耳内的血流灌注,增加中枢神经系统及耳内的血液循环^[25]。

3.2 本研究结果的探讨

从Meta-分析的综合结果可以看出:纳入的17篇文章具有较好的同质性,说明利多卡因治疗主观性耳鸣比传统手段更具有效。纳入的文献中有16篇明确写明利多卡因的使用剂量,3个剂量利多卡因与对照组无统计学差异,均无异质性。小剂量利多卡因的OR值低于对照组,推测对于主观性耳鸣的治疗作用较小;中剂量较大剂量的OR值略大,推测 ≥ 3 mL、 < 9 mL的利多卡因治疗效果更为显著。然而,中剂量利多卡因只纳入2篇相关文献,样本量较小,故结果需要更多的数据支持,准确性也有待进一步研究。利多卡因剂量研究旨在为临床治疗主观性耳鸣提供初步方向,以后需要更多大样本临床试验进一步深入研究。利多卡因半衰期短,在人体内不易蓄积,仅具有头痛、恶心等轻微不良反应,未发现心律失常等严重不良反应,具有良好的安全性,值得临床推广应用。

3.3 本研究的改进之处

本次研究还有些不足之处:(1)除Elzayat等^[10]1篇英文文献外,其余的均为中文文献,说明国外缺乏相关的研究,利多卡因不是治疗耳鸣的主流药品。多数中文文献未实行盲法试验,也未描述分配隐藏,故漏斗图呈现出不对称图形,提示存在研究偏倚。这对Meta-分析的严谨性和科学性提出了更高层次的要求。(2)本次研究有3种疗效评价标准,未做到完全统一,可能会影响对结果的判断,这就提示应该建立一个统一规范的疗效评价标准。(3)

利多卡因半衰期短,在人体内代谢快,即时作用较为突出。本研究中仅有4篇文章^[10,11,16,25]进行了1~6个月的随访,表明耳鸣的复发率与对照组没有明显统计学差异,但是利多卡因治疗主观性耳鸣的持久性有待进一步研究。这就要求以后设计出多中心、大样本、盲法的RCTs,采用统一标准的疗效评价体系,拥有完整的随访人数报告及不良反应等重要指标,以保证文献不出现偏倚,以期提供更加精准的结论以指导临床应用。

综上,利多卡因能明显减轻许多患者的主观性耳鸣症状,不良反应轻微,安全性较好,为临床进一步治疗主观性耳鸣提供启示。若在给药剂量、给药途径等方面进一步细化研究,将有利于在临床上进一步推广应用,这就为广大研究者提出了更高层次的要求。

参考文献

- [1] Mahboubi H, Oliaei S, Kiumehr S, et al. The prevalence and characteristics of tinnitus in the youth population of the United States [J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(8): 2001-2008.
- [2] Nemholt S S, Schmidt J H, Wedderkopp N, et al. Prevalence of tinnitus and/or hyperacusis in children and adolescents: study protocol for a systematic review [J]. *BMJ Open*, 2015: e006649. Doi: 10.1136/bmjopen-2015-010596.
- [3] 徐霞,卜行宽. 耳鸣的流行病学研究 [J]. *中华耳科学杂志*, 2005, 3(3): 136-139.
- [4] 洪燕丽,许海波,黄翠莲. 利多卡因耳后封闭治疗神经性耳鸣疗效分析 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2011, 25(6): 30-32.
- [5] Hazell J W P, Wood S M. Drug therapy and tinnitus: the UK experience [J]. *J Laryngol Otol*, 1984, 98(S9): 277-280.
- [6] Emmett J R, Shea J J. Medical treatment of tinnitus [J]. *J Laryngol Otol*, 1984, 98(S9): 264-270.
- [7] Higgins J P T, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [EB/OL]. (2011-03) [2019-07-01]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [8] 刘蓬. 耳鸣程度分级与疗效评定标准的探讨 [J]. *中国中西医结合耳鼻喉科杂志*, 2004, 12(4): 181-183.
- [9] 赵维仁. 利多卡因治疗耳鸣的临床评价 [J]. *石河子医学院学报*, 1984, 6(2): 103-104.
- [10] Elzayat S, Ragab S, Eisa M, et al. Evaluation of adding lidocaine to dexamethasone in the intra-tympanic injection for management of tinnitus: a prospective, randomized, controlled double-blinded trial [J]. *Int Tinn J*, 2018, 22(1): 54-59.
- [11] 丁丹. 经外耳道声频共振导入利多卡因治疗感音神经性耳鸣的临床研究 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2013.
- [12] 任晓楠,郭少武,曲汝鹏. 颅息穴位注射2%利多卡因联合西药治疗神经性耳鸣随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2013, 27(5): 85-86.
- [13] 刘宝琪. 利多卡因联合声频共振治疗神经性耳鸣的疗效观察 [J]. *临床医药文献杂志*, 2018, 47(5): 142.
- [14] 刘福堂,孙欢,李娟. 利多卡因治疗神经性耳鸣的疗效 [J]. *现代妇女: 医学前沿*, 2014, 10: 277.
- [15] 吴小娟,李和. 辅以利多卡因的穴位注射治疗主观性耳鸣临床观察 [J]. *四川中医*, 2007, 35(8): 189-190.
- [16] 周昕,雷刚,任全伟,等. 穴位注射治疗急性主观性耳鸣的临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26(5): 895-897.
- [17] 周灿禄,曾平,陈浩,等. 穴位注射治疗神经性耳鸣的临床研究 [J]. *河北中医*, 2008, 30(2): 172-173.
- [18] 宗建华,毛庆杰,仲鸣. 利多卡因治疗感音神经性耳鸣疗效分析 [J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 12(25): 6071.
- [19] 曲中源,冷辉,石磊,等. 瘦脉颅息透刺穴位注射治疗特发性耳鸣临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(5): 1056-1058.
- [20] 朱琳玲. 盐酸利多卡因在神经性耳鸣中的治疗 [J]. *医药前沿*, 2015, 5(7): 158-159.
- [21] 李亚南,袁静,肖丽娜,等. 2%利多卡因治疗神经性耳鸣的疗效 [J]. *实用临床医学*, 2012, 13(2): 85-96.
- [22] 袁野. 利多卡因治疗神经性耳鸣的效果评估及研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(5): 104-105.
- [23] 谢焕清. 感音神经性耳鸣的临床治疗与研究 [J]. *中国保健营养*, 2016, 7: 234.
- [24] 邹桂年. 2%利多卡因耳后封闭联合药物治疗神经性耳鸣的疗效观察及不良反应观察 [J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(1): 66-67.
- [25] 黄艳,傅敏. 耳后注射利多卡因治疗耳鸣的疗效观察 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(15): 1139-1142.
- [26] 安敏,邱颀. 利多卡因非麻醉作用研究进展 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(9): 928-930.