

对我国耳鸣治疗文献的循证医学评价

王洪田 翟所强 韩东一 杨伟炎

解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科, 解放军耳鼻咽喉科研究所(北京 100853)

【摘要】目的 复习我国近 5 年来有关耳鸣的文献资料, 分析耳鸣的诊治现状。方法 在中国生物医学文献数据库 (cmcc) 以“耳鸣”和“治疗”为关键词检索 2002 年~2006 年发表的耳鸣文献。依据国际循证医学标准, 在中国期刊网医学专题全文数据库 (www.cnki.net) 下载全文进行逐篇分析。结果 以“耳鸣”为关键词共检出 758 篇文章, 再用“治疗”为关键词二次检出 496 篇, 以耳鸣为第一治疗目的的文献 204 篇, 中医药治疗耳鸣文献多达 176 篇 (86.3%)。说明耳鸣治疗例数的 186 篇 (91.2%), 共治疗患者 9 731 例。其中, 设有对照试验的 75 篇 (40.3%), 符合临床随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 的 53 篇 (28.5%), 应用随机分组的文献 62 篇 (33.3%), 仅有 19 篇 (10.2%) 进行了组间均衡性检验; 许多文献用“常规药物”治疗耳鸣, 但“常规药物”包括的内容却各不相同; 无 1 篇使用真正的安慰剂作对照, 仅有 2 篇文献采用双盲方法, 其它均为开放实验; 无多中心的协作研究; 仅 17 篇有不良反应记录, 3 篇文献涉及不良事件的干预措施, 7 篇文献说明了退出及失访情况, 6 篇有随访记录, 最长随访 3 年。结论 我国治疗耳鸣的文献很多, 尤其中医药治疗耳鸣的文献更多, 但绝大部分都没有严格按照随机、双盲、对照、多中心的原则进行实验设计, 更没有统一的疗效标准, 使得结果与结论不够客观、可靠, 并且缺乏可比性, 影响了国内外学术交流。我国耳鸣治疗研究论文的质量有待提高。

【关键词】 耳鸣; 治疗; 随机对照试验; 期刊论文

【中图分类号】 R764.45, R-056 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-2922(2007)03-0249-04

Evaluation of the clinical studies of tinnitus treatment in China

WANG Hong-tian, ZHAI Suo-qiang, HAN Dong-yi, YANG Wei-yan

Institute of Otorhinolaryngology, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery,
Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Wang Hong-tian, Email: wht301@263.net

【Abstract】 Objective To summarize and evaluate the current situation on tinnitus studies in China by retrospective review of the articles appeared in Chinese journals in the past 5 years. Methods The terms of tinnitus and therapy were used to search all of the papers on the Chinese biomedicine literature data base and Chinese journal net from 2002 to 2006. All of the papers were analyzed according to the standards of evidence based medicine. Results One hundred and eighty-six papers were fitted in with the keywords. A total of 9731 patients were treated. Seventy-five papers were controlled studies. Fifty-three were randomized controlled trials (RCT). Sixty-two used randomized methods to divide patients into groups. Base-line statistics studies were analyzed in 19 trials. Most studies used regular medicine or methods to treat patients with tinnitus but the regular medicine or methods were very different from each other. No study used real placebo. 2 papers were double-blinded design. All others were opened studies. There was no multicentric trial. 17 papers reported adverse effects and 3 papers referred to intervention methods for harmful events. Seven studies reported the number of patients who exited and lost visiting during trails. 6 articles recorded the follow-up times and the longest follow-up was 3 years. Conclusion There are many articles on the therapy of tinnitus in the Chinese literature. However, the inconsistent understanding of the diagnosis and evaluation and unstuck trial design limited the therapy, research and the standards of literature on tinnitus to progress further in China.

【Key words】 Tinnitus; Therapy; Randomized controlled trials; Journal paper

作者简介: 王洪田, 副主任医师, 副教授。

通讯作者: 王洪田, Email: wht301@263.net

耳鸣是一种常见的临床症状, 发病率高达 15%~20%, 而且, 随年龄增加有升高趋势。耳鸣常伴有耳聋, 但耳鸣比耳聋引起的痛苦更大^[1]。耳鸣可引起严重心理障碍甚至有自杀的案例。由于耳鸣是患者的一种主观感觉, 目前尚没有客观检查方法, 更没有特效药物和特效治疗方法。所以, 耳鸣已成为临床上迫切需要解决的医学难题。

近年来国内对耳鸣诊断和治疗有大量的文献报道, 所涉及的治疗方法有几十种之多, 尤其中医药治疗方法更多^[2-6], 主要集中在扩血管、改善微循环、降低血粘度、神经营养等方面。本文通过对我国近 5 年来有关耳鸣文献资料进行循证医学的分析评价, 旨在探讨耳鸣文献质量并了解耳鸣研究现状。

1 材料与方法

检索 《中国生物医学文献数据库》(cmcc), 以“耳鸣”为第一关键词, 以“治疗”为第二关键词检索 2002—2006 年发表的研究文章。在《中国期刊网医学专题全文数据库》(www.cnki.net) 下载全文进行逐篇分析: (1) 一般情况; (2) 研究对象; (3) 随机方法; (4) 组间可比性; (6) 对照组的设计; (6) 盲法; (7) 临床多中心协作实验; (8) 统计方法的运用; (9) 疗效及疗效评价标准; (10) 安全性、不良事件及干预措施等; (11) 退出与失访情况; (12) 随访情况。

2 结果

2.1 一般情况 以“耳鸣”为关键词共检出 758 篇文章, 再用“治疗”为关键词二次检出 496 篇, 其中以耳鸣为第一治疗目的的文献 204 篇, 说明耳鸣治疗例数的文献 186 篇。204 篇耳鸣治疗文献中, 中医药治疗耳鸣 176 篇, 其中单纯中药治疗耳鸣 71 篇; 单纯中医方法治疗耳鸣 54 篇, 包括针刺 24 篇, 穴位注射 20 篇, 按摩 10 篇; 其余 51 篇为中医方法和药物结合治疗耳鸣。微波治疗耳鸣 3 篇, 激光治疗耳鸣 6 篇, 星状神经节封闭 2 篇, 利多卡因 18 篇, 肉毒素 2 篇。发表在耳鼻喉科杂志的文献占 21%, 发表在其它杂志的文献占 79%。

《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》发表 3 篇, 《中华耳科学杂志》5 篇, 《临床耳鼻咽喉科杂志》9 篇, 《中国耳鼻咽喉头颈外科》4 篇, 《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》3 篇, 《听力学及言语疾病杂志》19 篇, 《中国中西医结合杂志》24 篇, 《国际耳鼻咽

喉头颈外科杂志》12 篇 (综述), 《中国听力语言康复科学杂志》4 篇, 《山东大学基础医学院学报》5 篇。广州中医药大学发表 17 篇, 上海中医药大学 11 篇, 北京中医药大学 5 篇, 成都中医药大学 4 篇。由中医院、中医科及中医药大学撰写的文献 110 篇, 由中医杂志发表的文献 74 篇, 中西医结合杂志发表 39 篇。发表耳鸣文献较多的作者是王洪田 10 篇, 刘蓬 10 篇, 施建蓉 7 篇, 黄治物 4 篇, 李明 4 篇。

2.2 研究对象 以耳鸣为第一治疗目的并说明治疗例数的文献 186 篇, 涉及患者 9 731 例, 男 6 135 例, 女 3 596 例, 年龄 14~87 岁。病程最短 17 天最长 34 年。说明患者职业的文献 27 篇, 注明患者文化程度的文献 16 篇。77 篇文章说明了纳入患者耳鸣的病因, 其它 99 篇文献均未说明耳鸣的原因, 仅仅说明是神经性耳鸣或感音神经性耳鸣。客观耳鸣文献 6 篇共 55 例, 其余文献均为主观耳鸣 (表 1)。

表 1 2002-2006 年我国发表耳鸣治疗文章中的样本量

样本量(例)	文章数	构成比(%)
<50	114	61.3
50~99	57	30.6
100	13	7.0
<300	2	1.1
合计	186	100.0

2.3 随机方法 186 篇文献中应用随机分组的文献 62 篇 (33.3%), 其他大部分文献未进行随机分组。说明随机方法的仅 7 篇 (3.8%)。

2.4 组间可比性 本文复习的 186 篇虽然大部分文章简单描述了各组情况, 如平均年龄、听力下降程度、病程等, 但仅有 19 篇 (10.2%) 进行了组间均衡性检验, 其他均未进行组间均衡性及组间可比性检验。

2.5 对照措施 186 篇文献中有 75 篇文章设立了实验组和对照组, 53 篇基本符合临床随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 的要求。多数文献的实验组采用“特定观察药物或方法”, 而对照组则采用“常规药物或方法”。但各篇文章所描述的常规药物或方法均不相同。如很多实验组用银杏叶提取物、微波、针灸、激光、声掩蔽、高压

氧等治疗耳鸣,而对照组则用维生素 B₁ 和 B₁₂、复方丹参、细胞色素 C、低分子右旋糖酐、三磷酸腺苷等。在某些文献中将某种药物或方法作为实验组,而在另一些文献中则将该药物或方法作为对照组。许多文献中以维生素 B₁、B₁₂ 作为对照药物,而无 1 篇使用真正的安慰剂作对照。

2.6 盲法 仅有 2 篇文献采用双盲方法^[7, 8],其它均为开放实验。

2.7 多中心试验 无多中心试验文献。

2.8 疗效及疗效评价指标 实验组疗效 61.2% ~ 99.7%, 对照组疗效 26.3% ~ 47.9%, 实验组疗效 90% 以上的 129 篇 (69.4%)。177 篇 (95.2%) 文献的结论是实验组疗效好于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。疗效标准 67 个, 71 篇文献的疗效标准基本是: 耳鸣消失为治愈、耳鸣减轻为有效、耳鸣不变或加重为无效^[9-13]。53 篇文献以耳鸣响度匹配为标准^[14-19]: 耳鸣停止为治愈, 耳鸣响度下降 2 dB 以上为有效, 耳鸣响度不变或加重为无效。以例计疗效 5 篇, 其余均以耳计。以耳鸣及心理适应为标准的文献仅 2 篇^[20-21]。

2.9 安全性、不良事件及干预措施 仅 17 篇有不良反应记录, 仅 3 篇文献涉及不良事件的干预措施。

2.10 退出与失访情况: 7 篇文献说明了退出及失访情况, 其余均未说明。

2.11 随访情况: 16 篇有随访记录, 最长随访 3 年。

3 讨论

通过回顾性分析可以看出, 尽管国内学者在耳鸣治疗方面作了大量的工作, 尤其采用传统中医方法和中药治疗耳鸣的文献很多, 取得了一些成果。但仍有许多问题存在。

首先, 在近 5 年的研究文献中, 符合 RCT 文章的仅有 53 篇, 占 28.5%, 不足 1/3, 这远远不能满足临床实践的需要。循证医学认为, 临床决策应基于可靠的医学论据基础, 即来源于设计合理的临床研究和严格的文献评估。设计临床研究方案时最佳首选随机对照试验, 这样可以避免人为因素的主观干扰和试验中某些未知因素影响, 能确保研究结果的真实可靠。

其次, 在样本含量上, 100 例以上大样本的研究仅占 8.1%。双盲实验仅 2 篇, 无多中心的协作研究。仅少数文献进行了组间可比性检验。

再次, 本文复习的 186 篇疗效分析的报告中, 95.2% 以上的文献都是实验组明显好于对照组, 且疗效达 90% 以上的文献 129 篇, 占 69.4%, 没有 1 篇实验组治疗无效的报道。究其原因, 一是没有统一的耳鸣患者纳入和排除标准, 对“神经性耳鸣”或“感音神经性耳鸣”的理解不同, 许多文献没有说明耳鸣的病因, 对“病因不明”的理解和界定有很大差异; 二是没有统一的“常规治疗”标准^[20-24], 一种药物或方法可以被甲作者用于实验组, 也可以被乙作者用于对照组作为常规药物或方法, 疗效可以相互矛盾; 三是没有统一的疗效标准, 导致结果与结论不够客观可靠, 缺乏可比性, 影响了国内外学术交流; 四是刊出倾向性 (publication bias) 也是一个值得编辑部重视的问题, 阳性结果的研究文章容易被编辑采纳和发表^[25]。至今, 我国未见到一篇阴性结果的耳鸣治疗文献。

关于毒副作用及其他方面, 国内文献大多报告“本法或药物效果良好, 无毒副作用”。而很少有不良反应及不良事件干预措施的记录, 更少有说明患者退出及失访情况。大多数着眼于近期疗效, 对远期疗效不够重视, 这不符合循证医学的原则。

鉴于上述情况及耳鸣临床研究特殊性, 我们提出如下建议:

1. 按照循证医学的要求, 开展随机、双盲、对照、多中心的前瞻性研究。近 5 年来符合前三项要求的文献仅 2 篇, 无 1 篇文献符合四项要求, 这是非常遗憾的事情。我国是人口大国, 需要治疗的耳鸣患者也是一个庞大的人群。耳鸣研究应该走出量多而质低的怪圈。应用我国传统中医药的治疗, 也应该按照循证医学标准进行研究。

2. 建立统一的耳鸣的诊断和疗效评定标准。这应该是目前亟待解决的最重要问题^[26-28]。突聋、梅尼埃病等都有比较统一的标准^[29, 30], 耳鸣也需要统一标准。耳鸣患者应该有比较统一的纳入和排除标准, 说明耳鸣病因, 注意组间可比性。建立统一的疗效标准; 鉴于耳鸣与心理因素密切相关, 耳鸣的疗效标准必须将心理因素考虑在内; 疗效应以例或人计, 而不应以耳计; 用一种药物或方法治疗, 一耳的耳鸣好了而另的耳鸣加重了, 这就算这种药物或方法有效; 不仅要关心近期疗效, 更要注意远期效果。还要考虑副作用及经济和社会价值等多种因素, 选择最佳方案, 获得满意的治疗效果。

总之, 经过文献分析可以发现, 我国治疗耳鸣

的文献很多, 尤其中医药治疗耳鸣的文献更多, 但大部分都没有严格按照随机、双盲、对照、多中心的原则进行实验设计, 更没有统一的疗效标准, 使得结果与结论不够客观、可靠, 并且缺乏可比性, 影响了国内外学术交流。这与突聋的研究有些类似^[31, 32], 区别是突聋已经有了比较统一的诊疗标准。我国耳鸣治疗研究论文的质量有待提高。

参 考 文 献

- 1 王洪田, 姜泗长, 杨伟炎, 等. 耳鸣习服疗法治疗耳鸣患者 117 例临床分析. 中华医学杂志, 2002, 82(21): 1464-1467.
- 2 刘军, 王洪田, 韩冰, 等. 应用肉毒毒素 A 治疗腭肌阵挛性耳鸣临床分析. 听力学及言语疾病杂志, 2006, 14(3): 190-192.
- 3 王洪田, 郝昕, 韩东一. 人工耳蜗植入对耳鸣的影响. 中华耳科学杂志, 2005, 3(2): 116-117.
- 4 沈峰, 严道南. 舒血宁联合掩蔽疗法治疗耳鸣 90 例疗效观察. 山东医药, 2006, 46(18): 77.
- 5 王更慧, 余力生. 助听器对耳鸣的治疗作用. 听力学及言语疾病杂志, 2006, 14(4): 298-299.
- 6 姜梁, 黎万荣. 前列腺素 E1 脂微球载体制剂治疗主观性耳鸣的疗效观察. 泸州医学院学报, 2005, 28(2): 153-154.
- 7 李宏颖, 李春甲. 巴曲酶联合金钠多治疗感音神经性耳鸣 62 例. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2005, 13(1): 28.
- 8 马芙蓉, 辛颖, 赵一鸣, 等. 倍他司汀联合盐酸氟桂利嗪治疗耳鸣的随机双盲对照初步研究. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(4): 269-273.
- 9 翟所强, 方耀云, 顾瑞. 骨参舒耳片治疗感音神经性耳聋耳鸣疗效观察. 中华耳科学杂志, 2004, 2(3): 196-199.
- 10 孙华, 陈平. 氟西汀参与耳鸣治疗的意义. 听力学及言语疾病杂志, 2005, 13(2): 91-93.
- 11 陈秀伍, 刘铤, 郭连生. 血管源性耳鸣诊断及治疗. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2005, 12(5): 299-301.
- 12 华育晖, 朱瑾. 思诺思治疗耳鸣疗效分析. 浙江临床医学, 2005, 7(8): 813.
- 13 刘洪娣. 氯硝安定治疗 70 例耳鸣. 中国临床医学, 2005, 12(4): 743.
- 14 邓甘霖. 中西医结合治疗神经性耳鸣 164 例疗效观察. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2005, 13(5): 278-279.
- 15 张宏颖, 张视. 应用尼莫地平治疗老年性耳鸣. 中华临床医学研究杂志, 2005, 11(19): 282-283.
- 16 钟纯. Mp3 改用为耳鸣掩蔽器治疗耳鸣. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2005, 11(6): 443.
- 17 黄光武, 余奇松, 唐安洲. 电离子透入法麻醉鼓膜及治疗耳鸣的观察. 中华现代耳鼻喉杂志, 2005, 2(1): 8-10.
- 18 吴红敏, 殷善开, 于栋祯. 白噪声发生器治疗耳鸣的临床观察. 听力学及言语疾病杂志, 2004, 12(2): 110.
- 19 张宗芬, 刘健. 前列腺素 E1 等药物治疗神经性耳鸣的疗效观察及分析. 中国耳鼻咽喉科杂志, 2004, 4(2): 110-111.
- 20 杨利, 蒋涛, 钱利. 助听器与耳鸣掩蔽器在耳鸣治疗中的应用比较. 华西医学, 2004, 19(2): 248.
- 21 杨东霖, 陈永勤. 利多卡因加噪声掩蔽治疗耳鸣. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2003, 17(7): 423.
- 22 马黎蓉, 符涛, 杨毓梅. 用耳鸣匹配法评价耳鸣治疗中的疗效. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2003, 11(1): 11-12.
- 23 潘丽, 田兴华, 范丽. 配戴助听器对老年性耳鸣的影响: 附 52 例报告. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2002, 16(1): 35-36.
- 24 康丽霞, 赵永峰, 秦江波. 中药加噪声掩蔽对耳鸣的治疗观察. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2002, 10(3): 147-148.
- 25 曹碧茵, 施建蓉. 中医药治疗耳鸣的随机对照临床试验文献分析. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2006, 14(1): 49-51.
- 26 胡艾君. 耳鸣 935 例治疗分析. 苏州大学学报·医学版, 2002, 22(2): 219.
- 27 刘福喜, 闫浩. 葛根素与高压氧联合治疗突发性聋神经性耳鸣的疗效观察. 山东大学基础医学院学报, 2002, 16(5): 314.
- 28 刘蓬. 耳鸣程度分级与疗效评定标准的探讨. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2004, 12(4): 181-183.
- 29 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 突发性聋的诊断和治疗指南. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(5): 325.
- 30 刘铤. 梅尼埃病和突发性聋诊治的若干问题. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1997, 32(2): 124-125.
- 31 郭维, 杨仕明, 杨伟炎, 等. 我国突发性聋临床防治研究论文评价. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2004, 39(4): 241-243.
- 32 杨仕明, 郭维, 杨伟炎, 等. 国内突发性聋临床防治研究论文的再评价. 中华耳科学杂志, 2005, 3(3): 208-211.

(收稿日期: 2007-9-3)