

糖皮质激素治疗伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者嗅觉有效性的 Meta 分析

李泽文¹ 郭俊宇¹ 周洁¹ 严福波¹ 杨志敏² 丁珠华²

[摘要] 目的:系统评价糖皮质激素治疗伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者嗅觉的有效性。方法:计算机检索 Medline、Cochrane、EMBASE、Springer 和 CNKI 等数据库,文献检索起至时间从建库到 2014 年 12 月止,收集公开发表的所有关于糖皮质激素治疗伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者嗅觉的随机对照研究,按纳入标准筛选文献并评价纳入研究质量后,应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 5 个随机对照研究,共计 325 例患者。Meta 分析结果显示,与对照组相比,口服糖皮质激素不仅能显著提高患者的主观嗅觉评分[SMD=-2.22, 95%CI(-3.94~-0.49), P<0.05],而且也能显著提高患者的客观嗅觉评分[SMD=0.65, 95%CI(0.28~1.01), P<0.005]。但后期鼻内应用糖皮质激素却不能改善患者的主、客观嗅觉评分[SMD=-2.15, 95%CI(-5.67~1.38), P>0.05],[SMD=0.28, 95%CI(-0.08~0.64), P>0.05]。结论:目前证据证明,口服糖皮质激素能显著提高患者的主、客观嗅觉功能,而鼻内应用糖皮质激素则不能改善患者的主、客观嗅觉障碍。

[关键词] 糖皮质激素;慢性鼻-鼻窦炎;嗅觉;Meta 分析;随机对照试验

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.21.007

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Meta-analysis of The olfaction effectiveness of glucocorticoid in the management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis

LI Zewen¹ GUO Junyu¹ ZHOU Jie¹ YAN Fubo¹ YANG Zhimin² DING Zhuhua²

(¹Department of Otolaryngology, the Central Hospital of Xiaogan, Xiaogan, 432100, China; ²Department of Otolaryngology, the First People's Hospital of Xiaogan)

Corresponding author: LI Zewen, E-mail: ent_lizewen@126.com

Abstract Objective: To evaluate the effectiveness of glucocorticoid in the management of olfaction in patients with chronic rhinosinusitis accompanied with nasal polyposis. **Method:** The published studies of the effectiveness of glucocorticoid in the management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis were searched in the Medline, Cochrane, EMBASE, Springer and CNKI databases (from the date of establishment of the databases to December 2014). The trails selection based on inclusion criteria and the quality of the included studies was assessed and meta-analysis was performed with RevMan 5.3 software. **Result:** A total of 5 trials involving 325 patients were included. The Meta-analysis showed that oral glucocorticoid showed more significant improvement in subjective olfaction scores compared to placebo [SMD=-2.22, 95%CI(-3.94~-0.49), P<0.05], oral glucocorticoid also showed significant improvement in objective olfaction scores compared to placebo [SMD=0.65, 95%CI(0.28~1.01), P<0.05]. But subsequent use of nasal glucocorticoid had no impact on subjective and objective olfaction scores [SMD=-2.15, 95%CI(-5.67~1.38), P>0.05], [SMD=0.28, 95%CI(-0.08~0.64), P>0.05]. **Conclusion:** According to current evidence, oral glucocorticoid can significantly improve subjective and objective olfaction among patients with CRSwNP, but nasal glucocorticoid cannot improve subjective or objective olfaction dysfunction.

Key words glucocorticoid; chronic rhinosinusitis; olfaction; Meta-analysis; randomized controlled trials

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是指鼻腔和鼻窦黏膜的炎症性疾病,包含以下 4 个内容:①具有以下 4 个症状中的 2 个或 2 个以上,即鼻塞、鼻涕、面部疼痛或压迫感、嗅觉减退或丧失,其中鼻塞和鼻涕 2 个症状必须具备其一;②鼻内镜检查证实中鼻道黏脓性分泌物,和(或)黏膜水肿堵塞,和(或)息肉;③CT 提示窦口鼻道复合体(ostioameatal complex, OMC)和(或)鼻窦黏膜改

变;④持续症状超过 12 周。临床上通常将 CRS 分为不伴息肉的慢性鼻-鼻窦炎(CRSsNP)和伴息肉的慢性鼻-鼻窦炎(CRSwNP)^[1]。CRS 患者中有 60%~80%存在嗅觉障碍^[2],嗅觉障碍可影响人的内脏反应、情绪活动、社交功能及全面的生活质量^[3]。研究表明,CRS 患者嗅觉障碍与鼻息肉、哮喘、年龄及抽烟有关^[4]。

目前,治疗嗅觉障碍的方法包括:药物治疗、手术治疗、嗅觉训练、中医治疗等,而治疗嗅觉障碍的药物有多种,包括糖皮质激素、抗生素、抗真菌药物、中草药及多种药物联合治疗等。相关研究表

¹孝感市中心医院耳鼻咽喉科(湖北孝感,432100)

²孝感市第一人民医院五官科

通信作者:李泽文, E-mail: ent_lizewen@126.com

明:抗生素治疗^[5-6]、抗真菌治疗^[7]及抗 IgE 治疗^[8]并不能有效改善 CRS 患者的嗅觉障碍。而关于糖皮质激素能否提高 CRS 患者嗅觉障碍的研究却充满了争议。一些研究报道:短期口服糖皮质激素能显著改善 CRSwNP 患者的嗅觉障碍^[9-13],后期鼻内应用糖皮质激素也能提高患者的嗅觉^[9,14-15];而另外一些研究指出:后期或单独鼻内应用糖皮质激素不能有效的提高 CRSwNP 患者的嗅觉障碍^[12,16-17]。因此,本文旨在对有关糖皮质激素治疗 CRSwNP 患者嗅觉障碍疗效的随机对照研究作一个系统评价。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①公开发表、并提供原始数据的含糖皮质激素治疗 CRSwNP 患者嗅觉障碍的随机对照试验;②文章需报道主观或客观的嗅觉障碍结果;③符合 CRSwNP 的诊断标准。

排除标准:①关于急性鼻窦炎的试验予以排除;②病例对照研究(CCT);③综述和摘要等。

1.2 资料检索

计算机检索 Medline、Cochrane、EMBASE、Springer 和 CNKI 等数据库,文献检索起至时间从建库到 2014 年 12 月止,收集公开发表的所有关于糖皮质激素治疗 CRSwNP 患者嗅觉障碍的随机对照研究。英文检索词包括:glucocorticoid, corticosteroid, olfaction, olfactory dysfunction, chronic rhinosinusitis, sinusitis, rhinosinusitis, 和 nasal polyps 等。中文检索词包括:糖皮质激素、类固醇激素、嗅觉、嗅觉障碍、慢性鼻-鼻窦炎、鼻-鼻窦炎和鼻息肉等。

1.3 文献筛选及资料提取

由 2 位研究者独立进行文献质量评价并按设计好的表格提取资料,如遇分歧,通过讨论或根据第 3 位研究人员的意见解决。从纳入文献中提取信息包括:编号、文题、作者、发表年限、原始文献出处,每组参与者的数量、年龄、性别,诊断及治疗的时间、结局指标等。

1.4 方法学质量评价

采用偏倚风险表对纳入研究的方法学质量进行评估。如遇分歧则讨论解决,必要时根据第三方意见进行商议,最后达成一致意见。偏倚风险表涉及到以下方面:①随机系列的产生是否充分;②是否做到分配隐藏;③是否采用盲法(对实施者和参与者双盲);④结局评估中的盲法;⑤结局数据不全;⑥选择性结局报告;⑦是否存在其他偏倚来源。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行数据分析。首先采用 I^2 对纳入研究进行异质性检验, $I^2 \geq 50\%$ 存在

异质性。如各研究结果间无异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;如各研究结果间有异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析;如异质性过大,纳入数据不能进行 Meta 分析时,则进行描述性分析。对度量衡单位不同的连续变量采用标准化均数差值(SMD)及其 95%CI 表示;对度量衡单位相同的连续变量采用加权均数差值(WMD)及其 95%CI 表示; $P \leq 0.1$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程

初检出 320 篇文献,通过阅读问题和摘要排除 244 篇文献。仔细阅读全文排除 31 篇文献,其中 5 篇文献没有设置对照组,3 篇以手术治疗作为主要的干预措施,23 篇没有给出明确的关于嗅觉测量的结果数据,最终共纳入 5 个研究^[9-13]。见图 1。

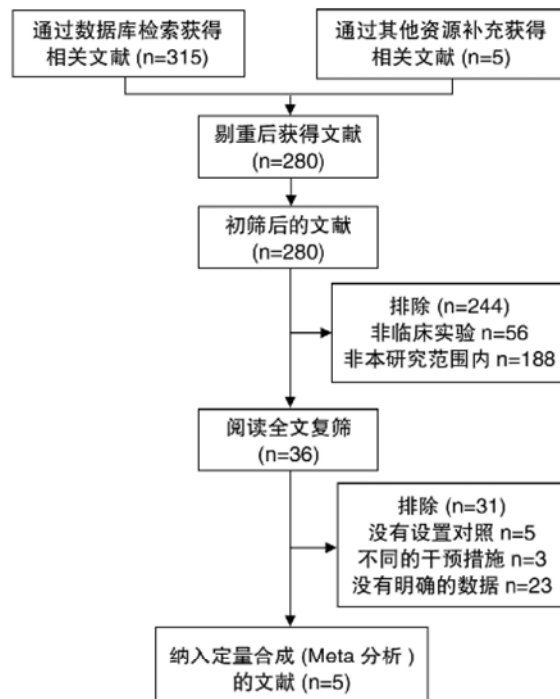


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入的 5 个研究共包括 325 例患者。其中 4 个研究报告了主观嗅觉评分的情况^[9-12],2 个研究报告了客观嗅觉评分情况^[12-13],3 个研究提及了联合应用糖皮质激素的情况^[9,12-13]。见表 1。

纳入的 5 个研究中有 2 个具体描述了随机分组系列产生的方法^[12-13],1 个研究对随机化分组给出了分配隐藏的方法^[12]。所有的研究都采用了双盲法并在结局评估中也采用了盲法,而且在结局报告中有详细的资料^[9-13]。其中 2 个研究发表的报告没有明确地指出预期的结局^[9-10]。从文献质量评价的偏倚风险图中可以看出本文纳入的试验具有较低的偏倚风险,详见图 2。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	例数(试验/对照)	干预措施	结局指标
Alobid 等 ^[9]	60/18	口服泼尼松龙 2 周(先 30 mg/d,共 4 d,后每 2 d 递减 5 mg);鼻内应用布地奈德 12 周(400 μg/次,2 次/d)	主观嗅觉损失评分 ^[9]
Krofflic 等 ^[10]	20/18	口服甲基泼尼松龙 1 周(1 mg/kg/d)	主观嗅觉损失评分 ^[10]
Alobid 等 ^[11]	46/16	口服泼尼松龙 2 周(先 30 mg/d,共 4 d,后每 2 d 递减 5 mg);鼻内应用布地奈德喷雾剂 12 周(400 μg/次,2 次/d)	主观嗅觉损失评分 ^[11]
Vaidyanathan 等 ^[12]	29/29	口服泼尼松龙 2 周(25 mg/d);鼻内应用氟替卡松喷雾液 8 周(400 μg/次,2 次/d)	Hyposmia VAS 主观评分 Pocket Smell Test 客观评分 ^[19]
Alobid 等 ^[13]	67/22	口服泼尼松龙 2 周(先 30 mg/d,共 4 d,后每 2 d 递减 5 mg);鼻内应用布地奈德喷雾剂 12 周(400 μg/次,2 次/d)	BAST-24 客观评分 ^[20]

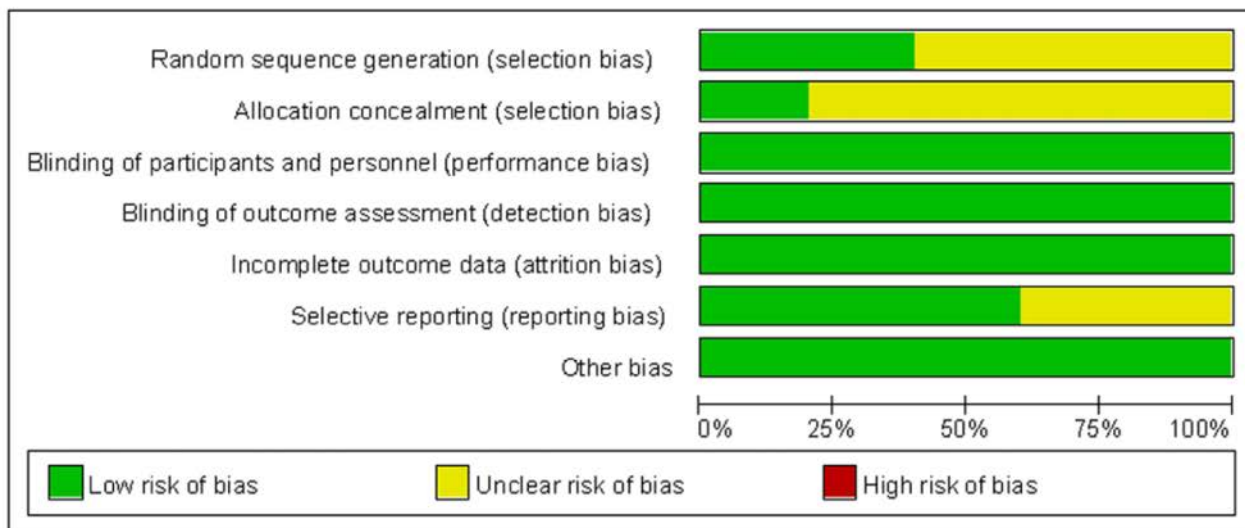


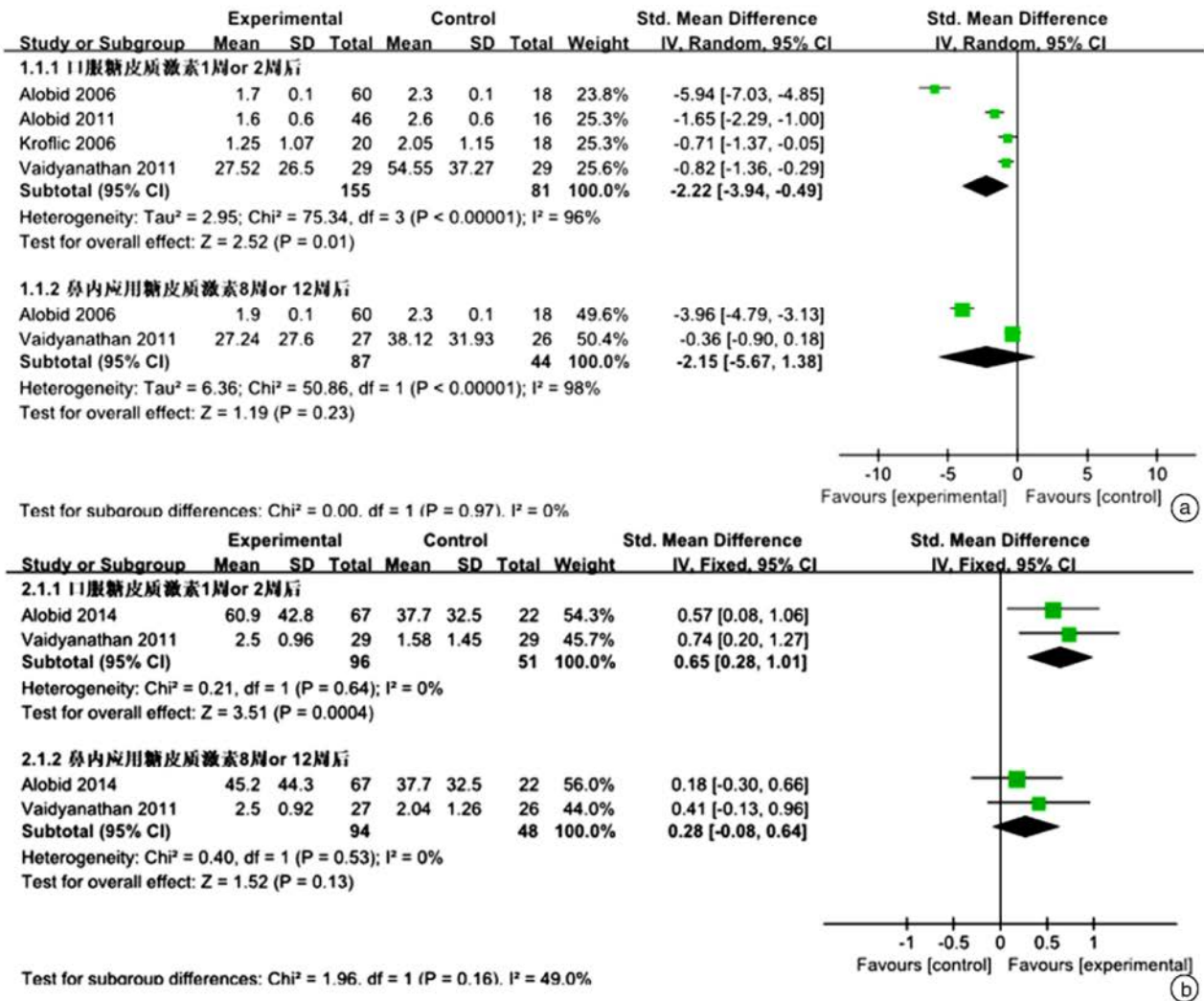
图 2 纳入文献的质量评价

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 主观嗅觉评分 纳入的文献中有 3 篇报告了口服糖皮质激素 2 周后患者的主观嗅觉评分情况^[9,12-13],1 篇报告了口服糖皮质激素 1 周后患者的主观嗅觉评分^[10],其中试验组 155 例,对照组 81 例。各研究结果间存在异质性($P < 0.00001, I^2 = 96\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2 组主观嗅觉评分差异有统计学意义[SMD = -2.22, 95%CI (-3.94 ~ -0.49), $P = 0.01$];1 篇文献报告了口服激素 2 周后改用鼻内激素维持治疗 8 周后主观嗅觉评分情况^[12],另 1 篇报告了鼻内激素治疗 12 周后的主观嗅觉评分,其中试验组 87 例,对照组 44 例^[9]。各研究结果间存在异质性($P < 0.00001, I^2 = 98\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2 组主观嗅觉评分差异无统计学意义[SMD = -2.15, 95%CI

(-5.67 ~ 1.38), $P = 0.23$]。见图 2。

2.3.2 客观嗅觉评分 纳入的文献中有 2 篇报告了口服糖皮质激素 2 周后患者的客观嗅觉评分情况^[12-13],其中试验组 96 例,对照组 51 例。各研究结果间无统计学异质性($P = 0.64, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2 组客观嗅觉评分差异有统计学意义[SMD = 0.65, 95%CI (0.28 ~ 1.01), $P = 0.0004$];1 篇文献报告了口服激素 2 周后改用鼻内激素维持治疗 8 周后客观嗅觉评分情况^[12],另 1 篇报告了鼻内激素治疗 12 周后的客观嗅觉评分,其中试验组 94 例,对照组 48 例^[13]。各研究结果间无统计学异质性($P = 0.53, I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2 组客观嗅觉评分差异无统计学意义[SMD = 0.28, 95%CI (-0.08 ~ 0.64), $P = 0.13$]。见图 3b。



a:主观嗅觉分析;b:客观嗅觉分析。
图 3 亚组间嗅觉评分的 Meta 分析

3 讨论

3.1 结果分析

应用糖皮质激素治疗 CRSwNP 患者嗅觉障碍是一种常用的治疗方法,但其有效性不是很明确。本 Meta 分析包涵了 5 篇随机对照试验,研究结果表明:短期口服糖皮质激素能显著改善 CRSwNP 患者的主观和客观嗅觉障碍,而后期鼻内应用糖皮质激素维持治疗并不能提高患者的主、客观嗅觉功能。

由于嗅觉产生较为复杂,且受心理因素影响较大,故目前尚无统一的嗅觉检测标准。目前嗅觉功能检测可分为主观检测及客观检测方法,主观检查方法有主观症状评分法和 VAS 评分法等^[9-11,18];客观检查方法包括 Pocket Smell Test 方法以及 BAST-24 等^[18-19]。糖皮质激素可能通过抑制炎症反应、减轻水肿、促进嗅上皮再生等方面改善嗅觉功能。类似的系统评价研究指出,短期口服糖皮质激素不仅可以改善 CRSwNP 患者的主观嗅觉障

碍,而且能提高 CRSwNP 患者的客观嗅觉功能^[20-21],这与本 Meta 分析的结果一致。然而,该研究也发现:这些主、客观嗅觉功能改善的持续时间 8~12 周,而长期持久的嗅觉功能改善还有待进一步的研究证实。本 Meta 分析纳入的研究中 Alobid 等^[9]在口服泼尼松 2 周后改用鼻内应用布地奈德鼻喷雾剂治疗 12 周,患者的主观嗅觉仍有改善;相关的研究^[14-15]也报道鼻内应用糖皮质激素治疗 4 周~4 个月后,CRSwNP 患者的客观嗅觉功能有明显的提高。然而本 Meta 分析中的另外 2 个研究中报道,口服糖皮质激素 2 周后改用鼻内应用糖皮质激素治疗 8~12 周后,患者的主、客观嗅觉没有得到明显的改善^[12-13]。一些研究也证实:鼻内应用糖皮质激素不能改善 CRSwNP 患者的主、客观嗅觉功能^[16-17],这些结论与本 Meta 分析的结果一致。

3.2 本研究纳入试验存在的问题

从图 3a 可以看出,本 Meta 分析纳入的 4 个研究之间存在很大的异质性,2 个亚组内的 I² 分别为

96%和 98%。纳入的文献中大部分数据没有以 $\bar{x} \pm s$ 形式给出,因此经过原始数据的转换而进行分析,可能会导致各研究间出现异质性;另外,各研究采用不同的糖皮质激素类型及其剂量、治疗时间不同也可能会引起异质性。Alobid 等^[9,11,13] 和 Vaidyanathan 等^[12] 虽然均采用的是口服泼尼松龙 2 周,但每日的剂量却各不相同;而 Kroflic 等^[10] 采取的是口服甲基泼尼松龙 1 周;Alobid 等^[9,11,13] 采取鼻内应用布地奈德维持治疗 12 周;而 Vaidyanathan 等^[12] 采取鼻内应用氟替卡松喷鼻液治疗 8 周。目前尚缺乏统一的主、客观嗅觉检测标准,而主观检测易受患者的性别、年龄、心理因素等影响,而客观检测受到各种因素的影响相对较小。从图 3b 可以看出,2 个关于客观嗅觉的研究之间同质性很好^[12-13]。Alobid 等^[9,11] 和 Kroflic 等^[10] 采用的是直观的主观嗅觉评分标准;Vaidyanathan 等^[12] 采用的是 Hyposmia VAS 主观评分和 Pocket Smell Test 客观评分标准,而 Alobid 等^[13] 采用的是 BAST-24 客观评分标准。

从图 2 可以看到本 Meta 分析纳入的研究具有较低的发表偏移风险,但是纳入的文献数量较少,所涉及的病例也相对少,这可能会影响结论的可靠性。

参考文献

- [1] FOKKENS W J, LUND V J, MULLOL J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012[J]. *Rhinol Suppl*, 2012, 23: 1-298.
- [2] LITVACK J R, MACE J C, SMITH T L. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23:139-144.
- [3] NEULAND C, BITTER T, MARSCHNER H, et al. Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121:867-872.
- [4] LITVACK J R, FONG K, MACE J, et al. Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118:2225-2230.
- [5] VAN ZELE T, GEVAERT P, HOLTAPPELS G, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125: 1069-1076.
- [6] VIDELER W J, BADIA L, HARVEY R J, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial[J]. *Allergy*, 2011, 66:1457-1468.
- [7] EBBENS F A, SCADDING G K, BADIA L, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118:1149-1156.
- [8] PINTO J M, MEHTA N, DITINEO M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2010, 48:318-324.
- [9] ALOBID I, BENITEZ P, PUJOLS L, et al. Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment[J]. *Rhinology*, 2006, 44:8-13.
- [10] KROFLIC B, COER A, BAUDOIN T, et al. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263:767-771.
- [11] ALOBID I, BENITEZ P, VALERO A, et al. Oral and intranasal steroid treatments improve nasal patency and paradoxically increase nasal nitric oxide in patients with severe nasal polyposis[J]. *Rhinology*, 2012, 50:171-177.
- [12] VAIDYANATHAN S, BARNES M, WILLIAMSON P, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154:293-302.
- [13] ALOBID I, BENÍTEZ P, CARDELÚS S, et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124:50-56.
- [14] SMALL C B, HERNANDEZ J, REYES A, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116:1275-1281.
- [15] JANKOWSKI R, KLOSSEK J M, ATTALI V, et al. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis[J]. *Allergy*, 2009, 64:944-950.
- [16] EHNHAGE A, OLSSON P, KÖLBECK K G, et al. Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEF and olfaction in patients with nasal polyposis[J]. *Allergy*, 2009, 64:762-769.
- [17] FRIEDMAN M, HAMILTON C, SAMUELSON C G, et al. Dead sea salt irrigations vs saline irrigations with nasal steroids for symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized, prospective double-blind study[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2012, 2: 252-257.
- [18] MACKAY I S, DURHAM S R. ABC of allergies. Perennial rhinitis[J]. *BMJ*, 1998, 316: 917-920.
- [19] CARDESÍN A, ALOBID I, BENÍTEZ P, et al. Barcelona Smell Test-24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population[J]. *Rhinology*, 2006, 44:83-89.
- [20] POETKER D M, JAKUBOWSKI L A, LAL D, et al. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3:104-120.
- [21] HOWARD B E, LAL D. Oral steroid therapy in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013, 13:236-243.