

梅尼埃病的诊治新进展*

New progress of diagnosis and treatment of Meniere's disease

时海波¹ 于栋桢¹ 冯艳梅¹ 殷善开¹

[关键词] 梅尼埃病;诊断;治疗

Key words Meniere's disease;diagnosis;treatment

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.01.001

[中图分类号] R764.3 [文献标志码] C



专家简介:时海波,主任医师,博导,医学博士,上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科常务副主任,教研室主任。担任中华医学会及上海医学专业分会青年委员,上海市耳鼻咽喉科临床质量控制中心委员,上海市声学会理事,兼任《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》通讯编委,《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》、《听力学及言语疾病杂志》、《中华耳科学杂志》等杂志编委。从事耳科学临床及基础研究 20 年,擅长耳科疾病诊治,娴熟掌握耳显微外科及耳神经外科技术。主持国家自然科学基金面上项目 2 项,上海市科委重点项目 2 项,教育部留学回国人员科研启动基金 1 项,上海市科委“白玉兰科技人才基金”1 项,参与 973 课题 2 项,以第一作者或通信作者发表 SCI 论文 17 篇。2013 年入选上海市卫计委“新一轮优秀学科带头人培养计划”。

梅尼埃病(Meniere's disease,MD)由法国 Meniere 医师于 1861 年首先描述,概括其典型症状为发作性眩晕、波动性听力损失、耳鸣和耳闷。1938 年 Hallpike 和 Yamakawa 各自但几乎同时报道了在 MD 患者颞骨标本中发现内淋巴积水,共同奠定了 MD 病理机制理论的基础。多项研究表明,内淋巴积水的潜在原因包括淋巴液形成和(或)回收紊乱、离子失衡、病毒感染、自身免疫反应、变态反应、遗传异常等。MD 临床常见,其发病率为 153/1 000 000,人群患病率为(190~515)/100 000^[1]。一项针对患者生活质量的研究表明,MD 的影响与一些常见慢性疾病类似,其中以眩晕的影响最大。发作期 MD 对生活质量的严重程度,高居于阿兹海默病与死亡前 6 d 的艾滋病或癌症之间^[2]。时至今日伴随研究的逐渐深入,Pubmed 上共可检索到近 7 000 篇相关论文,并以每年一百多篇的速度增长,但该病的病理机制依然不明,然而一些新技术的出现,有望为此带来突破。

1 诊断技术

传统检查技术包括听力测试、眼震电图(electro-nystagmography,ENG)、耳蜗电图(electrochlogam,ECOG)、耳蜗积水分析掩蔽程序(cochlear hydrops analysis masking procedures,CHAMP)等。听力测试是建立 MD 诊断及随访预后的必要指标,甘油试验阳性则具有确诊意义。Belinchon 等^[3]回顾性研究了 237 例 MD 确诊患者的 3 963 份听力图,经过矫正年龄等因素,发现在患病不同时期,听力损失均主要出现于低频区域。该结果验证了 MD 听力学特征的临床总结,即听力损失表现为低频感音神经性聋,具有波动和可恢复性;但随着反复发作呈现为持久、渐进加重的感音神经性聋,可以影响到所有频率。

ENG 通常在抗眩晕药物停止使用 2 周后进行,包括视动检查、位置性检查和冷热试验,为 MD 诊断的常规技术之一,但在近半数的 MD 确诊病例中显示为阴性。内淋巴积水通常导致患耳的前庭反应减弱,在激惹性损害时反而继发性前庭反应增强。ECOG 则是通过记录声音诱发的总和电位与神经动作电位之间的比值(-SP/AP),从而反映耳蜗基膜扩张所产生的内耳压力。一 SP/AP 比值大于 35%通常被视为内淋巴积水的指征,阳性结果

* 基金项目:上海市卫生计生委“新一轮优秀学科带头人培养计划”(No:XBR2013085)

¹ 上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科 上海交通大学耳鼻咽喉研究所(上海,200233)
通信作者:殷善开,E-mail:yinshankai@china.com

在活动期 MD 患者中较易引出。但有研究表明,即便在确诊 MD 病例中,阳性率也不足 70%,提示其敏感性 & 特异性均不高。尤其是在 MD 发作间歇期,比值通常达不到阳性标准。在 MD 可疑诊断病例中,阳性率也只有 50% 左右。Adams 等^[4]发现,在一组经薄层 CT 及手术证实的上半规管裂综合征患者中,一 SP/AP 异常比例高达 29%~62%,提示其对 MD 的诊断特异性有待提高。随着无创 ECoG 检测以及纯音阈上刺激等模式的采用,该指标的临床意义有望得到进一步研究。

2005 年,Don 等提出了一种新的 ABR 记录程序,即 CHAMP。由于耳蜗积水改变了基膜的反应特性,使得掩蔽效率降低,表现为掩蔽不足。该技术以高通噪声掩蔽进行不同频率掩蔽下的 ABR 记录,以波 V 潜伏期作为指标,将其与普通模式 ABR 进行对比,从而评判正常或异常。正常人群中,掩蔽导致波 V 的潜伏期延长;而在 MD 患者中,则表现为潜伏期缩短。上述研究认为,潜伏期延长 0.3 ms 是评估异常的有效指标,并陆续报道了高达 90%~100% 的敏感度以及 95%~100% 的特异度^[5]。然而,Shang 等^[6]发现,依据上述策略仅有 50% 的敏感度与特异度;而若设定 0.6~3.8 ms 作为异常标准,则可获得 93% 的敏感度和 100% 的特异度。

前庭诱发肌电位(vestibular-evoked myogenic potential, VEMP)是评估椭圆囊及球囊耳石器官功能的一种神经电生理测试,可以进一步分为记录缩颈肌群的胸锁乳突肌电位(cVEMP)及眼外肌群的下斜肌电位(oVEMP)。前者主要反映球囊功能,后者主要反映椭圆囊功能。Huang 等^[7]在一组单耳 MD 患者中,联合使用纯音测听、cVEMP、oVEMP、冷热试验等检查,分别对应评估耳蜗、椭圆囊、球囊和半规管的功能,发现异常比例分别为 65%、45%、25% 和 20%,并且此下降顺序与颞骨解剖所见相应部位的积水程度的下降顺序相一致。上述作者认为,此种检测组合有助于评估 MD 患者的积水部位及程度。然而也有很多研究发现,在前庭神经元炎、良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positioning vertigo, BPPV)和听神经瘤中也可能出现 VEMP 减弱或消失,用于鉴别 MD 与前庭型偏头痛时也具有不确定性,提示现有检测策略对 MD 的特异性及敏感性尚显不足。

近年来逐步发展起来的 MRI 造影检查有望为内淋巴积水提供直观的证据。2000 年,Counter 等^[8]报道了豚鼠静脉注射钆造影剂(gadolinium, Gd)10 min 后, MRI 可见内耳淋巴系统中造影剂充盈。利用 MRI 三维快速自旋回波序列, Zou 等^[9]报道 2 例突聋患者经鼓室注射 Gd 12 h,在耳蜗底转及半规管中可见造影剂充盈;但上述研究技

术均不能区分内、外淋巴系统。2007 年, Nakashima 等^[10]针对 MD 患者采用经鼓室注射 Gd,使用三维水抑制反转恢复序列 MRI 成功区分内外淋巴系统,首次在体、直观地显示了内淋巴积水影像。该技术的理论基础在于, Gd 造影剂可以经鼓室内侧壁渗透至外淋巴,而不能渗透至内淋巴系统;当含有造影剂的外淋巴区域显影缩小或消失时,提示了内淋巴间隙的积水膨大。由此开始,该技术经历了不断的改进,并逐步显示了在评估 MD 患者内淋巴积水上的优越性。Fukuoka 等^[11]比较发现,该技术对 MD 的诊断敏感性优于 ECoG。Gurkov 等^[12]的研究表明,在确诊 MD 患者中, MRI 所见积水程度与听力、前庭功能障碍之间有直接相关。Nakada 等^[13]新近比较了一组年龄与听力均匹配的前庭型偏头痛与 MD 之间内淋巴积水的差异,发现前者几乎不存在内淋巴积水,而后者全部出现明显的内淋巴积水,进一步证实了该技术对 MD 的诊断价值。我们的研究表明,在鼓室注射 Gd 4、12、24 h 等不同时间节点,内耳疾病患者的前庭池优先于耳蜗底转显影,提示了人类的前庭窗而不是圆窗对 Gd 造影剂的优势通透^[14]。我们的研究还发现,确诊 MD 患者的前庭窗通透性弱于未见内淋巴积水者,提示内淋巴积水可能影响前庭窗的通透性。

2 鉴别诊断

外周性前庭疾病之间的鉴别诊断有很多共通之处。总体而言,依据解剖学、生理学、典型症状及表现,可将外周性前庭疾病分为 3 大类:①慢性双侧性前庭功能丧失,特征表现为头部运动时的振动幻视(头动时不能维持凝视稳定)以及步态与姿势控制障碍,例如双侧前庭病;②急性或亚急性的单侧前庭功能障碍,特征表现为急性发作的严重旋转性眩晕、振动幻视及失平衡,例如前庭神经元炎;③外周前庭系统的发作性、不完全性刺激或抑制,以反复发作性眩晕为主要特征,例如 BPPV、MD、阵发性眩晕症、上半规管裂综合征。最常见的 6 种外周性前庭疾病以及其在所有眩晕疾病中的占比依次为 BPPV(17.7%)、MD(10.1%)、前庭神经元炎(8.1%)、双侧前庭病(7.2%)、阵发性眩晕症(3.9%)和上半规管裂综合征(包括所有外淋巴瘘病例在内, 0.6%),构成了总病例数的近半成^[15]。

每例鉴别诊断均需要详细的病史和临床检查,特别是头脉冲试验(head impulse test, HIT)、位置性检查、眼震检查、听力测试、姿态检查^[16]。双侧前庭病的主要症状包括运动相关的位置性眩晕、步态不稳、行走时视线模糊以及空间记忆和辨别障碍。前庭神经元炎的主要特征为急性、持续性、旋转性眩晕,朝向对侧耳的水平旋转性、并可被固视所抑制的自发性眼震,体位相关的失平衡以及病理性头部脉冲试验。BPPV 的确诊有赖于在位置试

验中引出的位置性眼震,并据此判断责任半规管的管石症或嵴石症。阵发性眩晕症的特征为无明显诱因、反复、短暂发作的眩晕,定常态 MRI 可见 95% 患者存在小脑前下动脉对第八脑神经的神经血管压迫。上半规管裂综合征(包括其他迷路瘘管)主要表现为压力改变导致的反复发作性眩晕、头晕、失平衡,可伴或不伴有听力下降。

3 治疗

庆大霉素的疗效是基于对 I 型前庭毛细胞的破坏。双盲随机对照的前瞻性研究以及循证医学研究均已经证实了鼓室注射庆大霉素对 MD 患者眩晕控制的有效性。鉴于该操作常可导致至少 20% 的患者出现听力损害和耳鸣,因此只适用于已经存在明显听力损害的患者。此外,由于近半数 MD 患者会演变为双侧病变,该方法作为一种破坏性操作,只能施加于单侧耳。上述不足,限制了该技术的广泛应用^[15]。新近随访 2 年的一项研究表明,1 个疗程的高剂量注射(总计 6 次,2 次/d,每隔 3 d 重复)可获得 71.5% 的眩晕控制率,低剂量注射(总计 1~2 次)可获得 55% 的控制率且伴有较少的听力损失;经过多个疗程的注射,高剂量组的有效率可达 88.5%,低剂量组则为 97.7%。该研究结果提示了低剂量、多个疗程注射有望带来更好的眩晕控制率及更低的不良反应发生率^[17]。对于鼓室注射糖皮质激素,一项双盲随机对照的前瞻性研究提示了 82% 的眩晕控制率,显著优于对照组的 57%^[18]。也有研究比较了上述 2 种药物鼓室注射的疗效,发现地塞米松对眩晕发作的控制率(93%)显著优于庆大霉素(60%)^[19]。

倍他司汀具有促进耳蜗血流的作用,因此被广泛用于 MD 的治疗,但其药理作用模式尚未完全清晰。由于既往动物研究未能发现剂量-效应曲线,使得在临床使用剂量方面存在认识空白。新近研究针对临床常规剂量,进行了倍他司汀对豚鼠耳蜗微环境影响的研究,发现在一次给予 0.001~1.000 mg/kg 体重的剂量范围内,耳蜗血流表现为非线性、缓坡形的增长,在 0.1~1.0 mg/kg 体重的剂量范围进入平台期,这与临床单次给药的有效剂量相符^[20]。Lezius 等^[21]比较了口服盐酸倍他司汀(3 次/d,每次 16、24、48 mg)3 种剂量对 MD 患者眩晕发作的控制作用,发现每次 48 mg 的剂量显著优于另 2 种剂量;在用药 12 个月之后,高剂量组的眩晕发作从 8.8 次/月降至 1.0 次/月,而低剂量组从 7.6 次/月降至 4.4 次/月。国外一项针对盐酸倍他司汀多中心、安慰剂的对照研究正在开展之中,对 MD 药物治疗的探索有望获得进一步突破。新近有研究发现,氨基酸乙基吡啶、氢氧乙基吡啶具有强于倍他司汀的耳蜗血流促进作用^[22],提示了探索更佳药物治疗的前景。

手术依然是保守治疗无效的 MD 的选项。手术可分为 2 大类,一是保留前庭功能但可改变疾病演变进程的非破坏性手术,包括内淋巴囊减压(乳突腔)引流术、半规管阻塞术、鼓室植入通气管的压力治疗;一是通过消除前庭功能而控制眩晕的破坏性手术,包括选择性前庭神经切断、迷路切除和鼓室庆大霉素注射。由于 MD 临床表现多变,确诊相对困难并且具有波动性发作特征,从而决定了手术选择的困难性和术后长期随访的必要性。一般认为,内淋巴囊减压术的远期有效率约为 70%,失败者还可以再次或进行其他手术。新近的 Cochrane 研究发现,至今仅有 2 篇随机、双盲对照研究报道,均未能证实内淋巴囊手术的有效性^[23]。但上述 2 项研究的样本数量均较少,所采用的诊断标准陈旧,因此难以据此完全否定内淋巴囊手术的疗效。自 2003 年以来,三半规管阻塞术逐步被应用于 MD 的治疗^[24];虽然其控制眩晕的确切机制尚不明确,但很多研究报道了其长期及短期有效性^[25-26]。压力治疗是一种微创的手术治疗方式,有研究报道在植入通气管后患者即可获得明显改善的症状评分,并且在压力治疗开始 1 个月左右达到 90% 的眩晕控制率,以及耳聋与耳鸣的显著改善^[27]。

4 展望

既往由于缺乏直观的内淋巴积水证据,因此典型病史构成了 MD 诊断的主要依据。鼓室注射 Gd 造影剂 MRI 可以清晰显示 MD 患者的内淋巴积水,并提供稳定、量化的结果。利用该技术并结合疗效、听力测试、前庭功能检测、VEMP、CHAMP、ECOG 等指标,有望提高我们对 MD 病理机制的认识。此外,探索新型治疗方法是临床面临的另一热点问题。

参考文献

- [1] AGRAWAL Y, WARD B K, MINOR L B. Vestibular dysfunction: prevalence, impact and need for targeted treatment [J]. J Vestib Res, 2013, 23: 113-117.
- [2] ANDERSON J P, HARRIS J P. Impact of Meniere's disease on quality of life [J]. Otol Neurotol, 2001, 22: 888-894.
- [3] BELINCHON A, PEREZ-GARRIGUES H, TENIAS J M, et al. Hearing assessment in Menière's disease [J]. Laryngoscope, 2011, 121: 622-626.
- [4] ADAMS M E, KILENY P R, TELIAN S A, et al. Electrocochleography as a diagnostic and intraoperative adjunct in superior semicircular canal dehiscence syndrome [J]. Otol Neurotol, 2011, 32: 1506-1512.
- [5] DON M, KWONG B, TANAKA C. An alternative diagnostic test for active Meniere's disease and cochlear hydrops using high-pass noise masked responses: the complex amplitude ratio [J]. Audiol Neurotol, 2007,

- 12:359—370.
- [6] SHANG Y Y, DIAO W W, NI D F, et al. Study of cochlear hydrops analysis masking procedure in patients with Meniere's disease and otologically normal adults [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125: 4449—4453.
- [7] HUANG C H, WANG S J, YOUNG Y H. Localization and prevalence of hydrops formation in Meniere's disease using a test battery [J]. *Audiol Neurotol*, 2011, 16: 41—48.
- [8] COUNTER S A, BJELKE B, BORG E, et al. Magnetic resonance imaging of the membranous labyrinth during in vivo gadolinium (Gd-DTPA-BMA) uptake in the normal and lesioned cochlea [J]. *Neuroreport*, 2000, 11: 3979—3983.
- [9] ZOU J, PYYKKO I, BJELKE B, et al. Communication between the perilymphatic scalae and spiral ligament visualized by in vivo MRI [J]. *Audiol Neurotol*, 2005, 10: 145—152.
- [10] NAKASHIMA T, NAGANAWA S, SUGIURA M, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117: 415—420.
- [11] FUKUOKA H, TAKUMI Y, TSUKADA K, et al. Comparison of the diagnostic value of 3T MRI after intratympanic injection of GBCA, electrocochleography, and the glycerol test in patients with Meniere's disease [J]. *Acta Otolaryngol*, 2012, 132: 141—145.
- [12] GURKOV R, FLATZ W, LOUZA J, et al. In vivo visualized endolymphatic hydrops and inner ear functions in patients with electrocochleographically confirmed Ménière's disease [J]. *Otol Neurotol*, 2012, 33: 1040—1045.
- [13] NAKADA T, YOSHIDA T, SUGA K, et al. Endolymphatic space size in patients with vestibular migraine and Meniere's disease [J]. *J Neurol*, 2014, 261: 2079—2084.
- [14] SHI H, LI Y, YIN S, et al. The predominant vestibular uptake of gadolinium through the oval window pathway is compromised by endolymphatic hydrops in Meniere's disease [J]. *Otol Neurotol*, 2014, 35: 315—322.
- [15] STRUPP M, BRANDT T. Peripheral vestibular disorders [J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26: 81—89.
- [16] 刘波, 孔维佳. 头脉冲试验评价单侧外周前庭病变患者的前庭眼动反射功能[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(1): 40—43.
- [17] CASANI A P, CERCHIAI N, NAVARI E, et al. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease: short- and long-term follow-up of two regimens of treatment [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 150: 847—852.
- [18] GARDUNO-ANAYA M A, COUTHINO D E, TOLEDO H, et al. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Meniere's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 133: 285—294.
- [19] CASANI A P, PIAGGI P, CERCHIAI N, et al. Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146: 430—437.
- [20] IHLER F, BERTLICH M, SHARAF K, et al. Beta-histidine exerts a dose-dependent effect on cochlear stria vascularis blood flow in guinea pigs in vivo [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e39086—e39086.
- [21] LEZIUS F, ADRION C, MANSMANN U, et al. High-dosage betahistidine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Meniere's disease: a case series [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 268: 1237—1240.
- [22] BERTLICH M, IHLER F, SHARAF K, et al. Beta-histidine metabolites, Aminoethylpyridine, and Hydroxyethylpyridine increase cochlear blood flow in guinea pigs in vivo [J]. *Int J Audiol*, 2014, 53: 753—759.
- [23] PULLENS B, VERSCHUUR H P, VAN BENTHEM P P. Surgery for Ménière's disease [J]. *Cochrane Database Sys Rev*, 2013, 2: CD005395.
- [24] 殷善开, 沈平江, 鲁文莺, 等. 半规管阻塞技术的初步临床应用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2003, 17(5): 263—265.
- [25] YIN S, CHEN Z, YU D. Triple semicircular canal occlusion for the treatment of Meniere's disease [J]. *Acta Otolaryngol*, 2008, 128: 739—743.
- [26] 樊兆民, 张道宫, 韩月臣, 等. 半规管阻塞术治疗顽固性梅尼埃病的短期疗效分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(8): 677—679.
- [27] 崔彪, 时海波, 于栋帧. Meniett 低压脉冲发生器治疗梅尼埃病的疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(1): 6—8.

(收稿日期: 2014-10-28)