

## • 综述 •

## 梅尼埃病与过敏反应的关系\*

郭苏影<sup>1</sup> 张祎<sup>1</sup> 刘博<sup>1△</sup>

[关键词] 梅尼埃病;免疫学;过敏反应

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.05.023

[中图分类号] R764 [文献标志码] A

## Meniere's disease and allergy

**Summary** Meniere's disease is a clinical syndrome that consists of episodes of spontaneous vertigo usually associated with unilateral fluctuating sensorineural hearing loss, tinnitus, and aural fullness. The pathogenesis remains unknown, and the underlying pathophysiologic state in Meniere's disease is endolymphatic hydrops. Allergy is thought to be one of the etiologic factors. The present study examined whether subjects with Meniere's disease have pathological immune reaction related to type I allergy.

**Key words** Meniere's disease; immunity; allergy

梅尼埃病是一种以反复发作性眩晕、波动性感音神经性听力损失、耳鸣和耳闷胀感为典型临床表现的特发性内耳疾病。梅尼埃病的发病机制至今还存在争议,普遍认为其病理生理机制与膜迷路积水密切相关。梅尼埃病经常被描述为是一种自发性多因素导致的疾病,其可能的病因包括创伤、病毒感染、代谢紊乱、自身免疫性因素以及过敏反应。近些年来,越来越多的学者认为过敏反应与梅尼埃病可能相关。

变态反应的本质是体内出现的异常免疫应答。I型变态反应即速发型变态反应,常泛称为过敏反应。梅尼埃病的临床进程倾向于复发性和波动性,最终会导致终末器官的慢性、进行性损害,这与很多系统性免疫疾病相似,例如类风湿性关节炎<sup>[1]</sup>。这不由得使得诸多学者关注到梅尼埃病与免疫学的关系,尤其是过敏反应。Quincke(1893)首次描述了过敏性血管神经性水肿可能是内淋巴积水的原因之一。Duke(1923)首次发现梅尼埃病与过敏反应相关的直接临床证据,2例合并严重过敏反应的患者其梅尼埃病相关症状可通过肾上腺素治疗及避免接触过敏原而得到缓解,但再次接触过敏原6h后均有严重的眩晕发作。

过敏反应如何导致梅尼埃病发病尚无明确的研究可以证实,现今最普遍接受的是Derebery<sup>[2]</sup>提出的可能机制:①内淋巴囊是过敏反应的靶器官。抗原可进入内淋巴囊周围的有孔血管,刺激囊周结缔组织肥大细胞脱颗粒。炎症递质的释放会影响

内淋巴囊的过滤能力,导致代谢产物及毒素累积,干扰毛细胞功能。而且,内淋巴囊有孔血管易受组胺等血管活性递质的药理学侵害。组胺是最常见的血管活性递质,它可在身体其他部位产生过敏反应后进行释放。组胺或其他递质具有的强力血管扩张作用会影响内淋巴囊的再吸收能力。②内淋巴囊有孔血管中的循环免疫复合物导致炎症反应。研究发现梅尼埃病和变应性鼻炎患者血清中免疫复合物都较正常人高。血管免疫复合物沉积导致血管基膜炎症反应是免疫复合体病的标志。虽然细胞膜上的复合物沉积促进细胞吞噬作用,但它同时也导致组织损伤酶的释放。此外,循环免疫复合物沉积于血管纹,使血管的通透性增加,导致血-迷路屏障失效。既扰乱毛细血管外空间的正常离子和液体平衡,又会促进自身抗体进入内耳。③病毒抗原-免疫反应导致内淋巴囊受损。儿童时期上呼吸道感染(如腮腺炎、疱疹病毒)的抗原刺激咽淋巴环,产生针对内淋巴囊的T细胞,导致轻微炎症。治疗初期可能会造成内淋巴囊的轻度吸收损害,但不会导致听力损失或眩晕,后期可能因为某些外在原因而加速了液体的产生,导致内淋巴积液。

## 1 梅尼埃病的IgE表现

血清学检查中IgE是介导过敏反应的主要抗体之一。特异性IgE抗体的产生标志着过敏反应。Keles等<sup>[3]</sup>的研究发现将近2/3的梅尼埃病患者有过敏性疾病史,较对照组多1倍,且特异性IgE水平仅在不到1/5的患者中全是阴性,而对照组是2/3。潘滔等<sup>[4]</sup>报道35例梅尼埃病患者伴发变态反应的比例为57.1%,而对照组为20.0%,且2组间血清tIgE的差异有统计学意义。

## 2 食物(吸入)性过敏原对梅尼埃病患者的影响

近年来,越来越多的研究证实梅尼埃病与食

\*基金项目:“十二五”国家科技支撑计划(No:2012BAI12B02)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科中心 北京市耳鼻咽喉科研究所 耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室(首都医科大学)(北京,100005)<sup>△</sup>审校者

通信作者:刘博,E-mail:trliubo@139.com

物/吸入过敏原密切相关。食物过敏原中研究较多的为小麦及牛奶。

## 2.1 食物性过敏原

**2.1.1 小麦相关过敏原** 近年来,小麦过敏原与梅尼埃病的关系备受关注。谷蛋白是小麦和其他谷物中最主要的结构蛋白质,按照其是否溶于乙醇又可分为溶醇蛋白(可溶于乙醇)和麦谷蛋白2个亚型。谷蛋白成分对免疫系统的影响和其对肠道运动的直接毒性叫做谷蛋白相关疾病(gluten related disorder, GRD)。GRD基于发病机制可分为以下几种亚型:自身免疫性(乳糜泻、谷蛋白共济失调和疱疹性皮炎),过敏性(小麦过敏)和特发性(非乳糜泻谷蛋白敏感)<sup>[5]</sup>。因此,诸多研究的重点放在了梅尼埃病与谷蛋白不良反应的相关性及相关生物学标记上。Derebery等<sup>[2]</sup>认为与梅尼埃病相关最常见的食物过敏原是小麦(71.7%)、牛奶(70.9%)、玉米(64.4%)、鸡蛋(62.5%)、酵母(56.1%)以及大豆(44.8%)。DI Berardino等<sup>[6]</sup>对58例梅尼埃病患者进行溶醇蛋白皮肤点刺试验,其中33例(56.9%)患者结果呈阳性,而在健康对照组和花粉性鼻结膜炎组中均呈阴性,且梅尼埃病患者抗小麦IgA、抗小脑肽IgA以及抗谷氨酸脱羧酶65IgM较健康对照组明显升高<sup>[7]</sup>。同时,该团队曾报道1例合并骨关节炎、希伯登结节,有反复腹痛及便秘症状的63岁女性梅尼埃病患者,通过严格的无谷蛋白饮食治疗6个月后,梅尼埃病、关节炎及便秘症状明显缓解,而再次尝试含谷蛋白的饮食后,梅尼埃病再次发作,同时骨关节炎的症状加重<sup>[5]</sup>,由此可推测谷蛋白饮食可能与该患者梅尼埃病症状相关。

**2.1.2 牛奶过敏原** DI Berardino等<sup>[8]</sup>报道1例42岁女性梅尼埃病患者通过排除牛奶饮食及皮下免疫疗法治疗3个月后,包括听力下降在内的梅尼埃病症状都得到明显缓解,而1年后再次尝试含牛奶饮食6h后,再次出现包括听力下降在内的梅尼埃病相关症状,又再次排除牛奶饮食,症状随即消失。巴氏消毒的牛奶可表达HSP-70,然而,Derebery等<sup>[9]</sup>对55例牛奶过敏的梅尼埃病患者进行研究,并未发现抗HSP-70抗体与牛奶过敏之间存在明显相关性。

## 2.2 吸入性过敏原

与食物性过敏原不同,在生活中很难完全避免接触吸入性过敏原,易受过敏影响的患者在机体耳、鼻等末梢部位也会较易激发过敏反应。Derebery等<sup>[10]</sup>发现在30例梅尼埃病患者中96.6%有循环免疫复合物升高;50%有食物和(或)吸入过敏史,而对照组为30.0%。次年该团队又发现32.6%的患者梅尼埃病症状可能由食物诱发,23.7%的患者症状与天气变化相关,47.3%的患者

与季节变化相关,87%的患者有鼻塞症状,9%的患者具有已知的自身免疫性疾病史。在接受免疫治疗后,90例患者中56例(62%)眩晕发作的频率与严重程度明显减轻,半数患者耳鸣改善,超过50%的患者如鼻塞等迷路外症状有所改善<sup>[11]</sup>。Derebery<sup>[12]</sup>通过对近千名梅尼埃病患者问卷调查结果显示,59%的患者存在可疑空气过敏,40%的患者存在可疑食物过敏,37%的患者皮肤或者体外过敏试验呈阳性,47.5%的患者耳部症状与季节或者天气改变相关,以上均显著高于对照组。Haid等<sup>[13]</sup>通过对574例梅尼埃病患者的回顾性研究发现内科疾病(如高脂血症、糖尿病),过敏反应或者鼻窦感染都是梅尼埃病的诱发因素,其中存在过敏反应(花粉或者食物过敏)的患者占27%。

## 3 梅尼埃病患者常见的与过敏反应的相关治疗

### 3.1 饮食排除疗法

饮食排除疗法是最常用的与过敏反应相关的疗法。通过避免接触过敏原而防止食物过敏的发生。Bryan等(1972)首次报道饮食排除疗法治疗梅尼埃病有效。Derebery等<sup>[12]</sup>评估免疫疗法及排除过敏食物的饮食疗法对于梅尼埃病患者的作用,结果显示患者的耳鸣及眩晕等症状明显得到改善。DI Berardino等<sup>[5,8]</sup>报道2例梅尼埃病患者通过饮食排除疗法其症状有所改善。同样,Wu等<sup>[14]</sup>也报道1例患有家族性自主神经异常及严重过敏的青少年梅尼埃病患者通过限制过敏原饮食及治疗后,眩晕症状在2个月内得到缓解。

### 3.2 倍他司汀药物治疗

关于梅尼埃病的药物治疗方面,倍他司汀是绝大多数医师的选择之一,虽然它的疗效一直存在较大争议,但目前仍是世界范围内应用最广泛的药物。由于倍他司汀具有促进耳蜗血流的作用,因此被广泛用于梅尼埃病的治疗<sup>[15]</sup>。同时,它还具有一定的抗过敏作用。它是弱H1受体激动剂和强H3受体阻滞剂,可以通过抑制组胺、多巴胺、 $\gamma$ -氨基丁酸、乙酰胆碱、去甲肾上腺素及5-羟色胺的释放而改善内耳微循环<sup>[16]</sup>。倍他司汀可减少眩晕发作的次数和缓解症状,尤其推荐于发作间期应用<sup>[17]</sup>。一项包含了梅尼埃病患者服用倍他司汀治疗眩晕的12个随机双盲安慰剂对照研究的Meta分析结果显示,倍他司汀可有效治疗梅尼埃病和前庭性眩晕<sup>[18]</sup>。倍他司汀在欧洲应用广泛,但在美国尚未通过食品药品监督管理局的批准,只能通过处方在综合药房购买<sup>[19]</sup>。一项关于美国耳鼻咽喉科和神经耳科医师的梅尼埃病患者用药调研发现,超过80%的耳鼻咽喉科医师从未用过倍他司汀<sup>[20]</sup>。而且,一项发表在BMJ杂志的双盲随机对照研究结果显示倍他司汀组的眩晕疗效和安慰剂组并无显著差别<sup>[21]</sup>。

### 3.3 抗组胺药物治疗

抗组胺药物是目前主要应用于治疗过敏性疾病的药物之一。目前已知的组胺受体有 4 型, H1-4, 均属于 G 蛋白偶联受体家族。H3 受体拮抗剂是目前最常应用于梅尼埃病的药物, 例如之前提到的倍他司汀。而 H1 受体拮抗剂是最早应用于治疗眩晕的药物之一, 属于前庭抑制剂中的一种。前庭抑制剂主要包括抗组胺类、苯二氮革类、抗胆碱能类及抗多巴胺类药物, 可有效控制眩晕急性发作。抗组胺药物因为抑制副交感神经作用而起到控制眩晕严重程度的作用, 同时该药物也可用于治疗过敏反应, 但是该类药物并没有改变潜在的内淋巴积水, 从而在治疗眩晕(头晕)上作用有限<sup>[22]</sup>。常见的第 1 代抗组胺药有苯海拉明、茶苯海明和异丙嗪。西替利嗪是最常用的第 2 代抗组胺药。Motamed 等<sup>[23]</sup>认为抗组胺药对缓解眩晕症状的作用显著, 但考虑到抗组胺药的镇静及嗜睡作用, 也应限制其应用。

### 3.4 糖皮质激素治疗

糖皮质激素常用于急性期眩晕症状严重或听力下降明显时。可能的机制与抗炎及平衡离子有关。在过去的 20 年里, 微创技术的出现(如鼓室注射疗法)对难治性梅尼埃病的治疗产生了深远影响, 目前使用最多的是鼓室注射低剂量庆大霉素和糖皮质激素<sup>[24]</sup>。在梅尼埃病的急性发作期, 口服泼尼松会明显改善难治性眩晕和耳鸣症状, 如果患者口服激素治疗无效, 可行鼓室内地塞米松注射<sup>[25]</sup>。Herraiz 等<sup>[26]</sup>的一项队列研究结果显示梅尼埃病患者 2 年随访时, 鼓室内激素注射组的听力保留率好, 有 70% 的患者耳鸣受到了控制且眩晕控制率高于 90%。

### 3.5 情绪疗法

压力和焦虑有时也会影响某些过敏性疾病, 调节情绪可能与改善梅尼埃病患者症状相关。Kiecolt 等<sup>[27]</sup>发现含过敏性疾病患者的皮肤点刺试验延迟反应可因压力和焦虑而有大幅度的加重, 作者认为压力和焦虑也可明显加重变应性鼻炎的症状。同理, Berardino 等<sup>[7]</sup>发现有焦虑和压力的梅尼埃病患者麸质皮肤点刺试验延迟反应的发生率更高。

综上所述, 梅尼埃病发现至今已近 160 年, 但仍未明确病因。近些年来, 更倾向于梅尼埃病的病因是多因素的, 过敏反应作为其中的一项也许会占到举足轻重的作用。在将来, 需要进一步的研究来明确两者的关系。

### 参考文献

[1] RUCKENSTEIN M J. Immunologic aspects of Meniere's disease. [J]. American Journal of Otolaryngology, 1999, 20: 161-165.

[2] DEREBERY M J. Allergic and immunologic aspects of Meniere's disease [J]. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1996, 114: 360-365.

[3] KELES E, GÖDEKMERDAN A, KALIDAĞ T, et al. Meniere's disease and allergy: allergens and cytokines [J]. J Laryngol Otol, 2004, 118: 688-693.

[4] 潘滔, 赵宇, 丁玉静, 等. 梅尼埃病患者中 I 型变态反应检测的初步研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(2): 89-92.

[5] DI BERARDINO F, FILIPPONI E, ALPINI D, et al. Ménière disease and gluten sensitivity: recovery after a gluten-free diet [J]. Am J Otolaryngol, 2013, 34: 355-356.

[6] DI BERARDINO F, CESARANI A. Gluten sensitivity in Meniere's disease [J]. Laryngoscope, 2012, 122: 700-702.

[7] BERARDINO F D, ZANETTI D, SOCCI M, et al. Gluten Sensitivity Biomarkers in Ménière's Disease: Is It a Gluten Related Disorder? [J]. Preprints, 2017, 2017050023.

[8] DI BERARDINO F, ZANETTI D. Delayed Immunomodulatory Effect of Cow Milk-Free Diet in Ménière's Disease [J]. J Am Coll Nutr, 2018, 37: 149-153.

[9] DEREBERY M J. Prevalence of heat shock protein in patients with Meniere's disease and allergy [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 126: 677-682.

[10] DEREBERY M J, RAO V S, SIGLOCK T J, et al. Meniere's disease: an immune complex-mediated illness [J]? Laryngoscope, 1991, 101: 225-229.

[11] DEREBERY M J, VALENZUELA S. Ménière's syndrome and allergy [J]. Otolaryngol Clin North Am, 1992, 25: 213-224.

[12] DEREBERY M J. Allergic management of Meniere's disease: an outcome study [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 122: 174-182.

[13] HAID C T, WATERMEIER D, WOLF S R, et al. Clinical survey of Ménière's disease: 574 cases [J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1995, 115: 251-255.

[14] WU H, GAO Z. Vertigo with dysautonomia and serious allergy: An unusual case of juvenile Ménière's disease [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015, 79: 2438-2441.

[15] 时海波, 于栋祯, 冯艳梅, 等. 梅尼埃病的诊治新进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(1): 1-4.

[16] DAGLI M, GOKSU N, ERYILMAZ A, et al. Expression of histamine receptors (H(1), H(2), and H(3)) in the rabbit endolymphatic sac: an immunohistochemical study [J]. Am J Otolaryngol, 2008, 29: 20-23.

[17] CASANI A P, NAVARI E, GUIDETTI G, et al. Good Clinical Approach: Delphi Consensus for the Use of Betahistine in Ménière's Disease [J]. Int J Otolaryngol, 2018, 2018: 5359208.

[18] NAUTA J J. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo

- [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271: 887-897.
- [19] DEREBERY M J. Allergic and immunologic features of Ménière's disease[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2011, 44: 655-666.
- [20] CLYDE J W, OBERMAN B S, ISILDAK H. Current Management Practices in Ménière's Disease[J]. *Otol Neurotol*, 2017, 38: e159-e167.
- [21] ADRION C, FISCHER C S, WAGNER J, et al. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial) [J]. *BMJ*, 2016, 352: h6816.
- [22] DEREBERY M J, BERLINER K I. Allergy and Ménière's disease [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2007, 7: 451-456.
- [23] MOTAMED H, MOEZZI M, ROOYFARD A D, et al. A Comparison of the Effects and Side Effects of Oral Betahistine with Injectable Promethazine in the Treatment of Acute Peripheral Vertigo in Emergency [J]. *J Clin Med Res*, 2017, 9: 994-997.
- [24] 王庆林, 郭向东, 梅祥胜, 等. 鼓室注射庆大霉素与地塞米松治疗难治性梅尼埃病的疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(2): 96-99.
- [25] 张星钰, 董运鹏, 侍梦媛, 等. 梅尼埃病诊疗新进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(19): 1749-1753.
- [26] HERRAIZ C, PLAZA G, APARICIO J M, et al. Transtympanic steroids for Ménière's disease[J]. *Otol Neurotol*, 2010, 31: 162-167.
- [27] KIECOLT-GLASER J K, HEFFNER K L, GLASER R, et al. How stress and anxiety can alter immediate and late phase skin test responses in allergic rhinitis [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34: 670-680.

(收稿日期: 2018-09-28)

(上接第 469 页)

为降低手术风险,采用影像导航和 3D 打印技术等,在术前和术中辅助判断肿瘤和颈内动静脉的位置关系。采用吸切钳能够提高碎取肿瘤的效率,较电动切割钻更易于控制风险。通过对本例患者的诊断和治疗,考虑内镜下手术能改善手术视野,茎突后间隙肿瘤甚至包绕颈内动脉都不是经口入路的绝对禁忌证。肿瘤血供是否丰富、边界是否清晰才是重要的考量因素。微创手术是此类手术的发展方向。

#### 参考文献

- [1] 张红梅, 罗德红, 戴景蕊, 等. 节细胞神经瘤的影像学表现[J]. *临床放射学杂志*, 2002, 21(7): 527-530.
- [2] STÁREK I, MIHÁL V, NOVÁK Z, et al. Pediatric tumors of the parapharyngeal space. Three case reports and a literature review[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2004, 68: 601-606.
- [3] SINGH M, GUPTA S C, SINGLA A. Our experiences with parapharyngeal space tumors and systematic review of the literature[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 61: 112-119.
- [4] 王瑞松, 冉文涛. 颅底咽侧肿瘤 16 例治疗回顾分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(1): 49-50.
- [5] KUET M L, KASBEKAR A V, MASTERSON L, et al. Management of tumors arising from the parapharyngeal space: A systematic review of 1,293 cases reported over 25 years [J]. *Laryngoscope*, 2015, 125: 1372-1381.
- [6] LEE H S, KIM J, LEE H J, et al. Transoral robotic surgery for neurogenic tumors of the prestyloid parapharyngeal space[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2012, 39: 434-437.
- [7] VAN ABEL K M, MOORE E J. The rise of transoral robotic surgery in the head and neck: emerging applications[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12: 373-380.
- [8] WANG J, LI W Y, YANG D H, et al. Endoscope-assisted Transoral Approach for Parapharyngeal Space Tumor Resection[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130: 2267-2268.
- [9] ISERI M, OZTURK M, KARA A, et al. Endoscope-assisted transoral approach to parapharyngeal space tumors[J]. *Head Neck*, 2015, 37: 243-248.
- [10] YOKOI H, ARAKAWA A, INOSHITA A, et al. Novel use of a Weerda laryngoscope for transoral excision of a cervical ganglioneuroma: a casereport[J]. *J Med Case Rep*, 2012, 6: 88-88.

(收稿日期: 2018-08-25)