

梅尼埃病治疗的国际共识解读

吴文瑾¹ 杨军¹

[关键词] 梅尼埃病;国际共识;解读

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.06.010

[中图分类号] R764.33 [文献标志码] A

Interpretation of international consensus on treatment of Meniere's disease

Summary The international consensus (ICON) on the treatment of Meniere's disease was presented in the last IFOS Congress in 2017. This article interpreted the main contents of the consensus combined with other guidelines of Meniere's disease. It discussed the principles of clinical treatment of Meniere's disease and treatment process, which provided recommendations for the treatment selection.

Key words Meniere's disease; international consensus; interpretation

梅尼埃病是以反复发作性眩晕、波动性听力下降、耳鸣及耳胀满感为主要特征的内耳疾病,严重影响患者的生活质量。目前其诊断主要依赖临床症状,辅以一系列听力学及前庭功能检查。梅尼埃病的治疗首先必须基于可靠的诊断。1995年美国耳鼻咽喉头颈外科学会(AAO-HNS)发布了指南和分类^[1],2015年由Barany协会进行了修订^[2]。虽然梅尼埃病的诊断主要基于临床病史,但医生在治疗前还会利用各种检查来确认诊断,然后根据诊治流程为患者量身定制治疗措施,即使同一国家,不同治疗中心的诊治流程经常各不相同。2017年6月在巴黎举行的IFOS大会期间,来自不同洲(亚洲、美洲、欧洲和澳洲)的6位梅尼埃病专家召开了圆桌会议,试图达成一个最低限度的共识,可以将其总结为诊治流程。这一总结工作极具挑战性,在本届国际共识(international consensus,ICON)会议的参与国中,只有日本(2011年)和法国(2016年)有适用于本国的共识或建议。

梅尼埃病治疗的目的首先是降低眩晕危象的发作频率,其次是降低严重程度,使听觉功能损害最小,改善听力和耳鸣^[3]。ICON强调治疗要根据症状进行;必须首先考虑保守治疗;无论听力如何,都可以采用保守治疗,而破坏性治疗优先用于有听力损失的患者。对于双侧梅尼埃病,难点在于初始表现为单侧、延迟累及对侧的情况,这就是通常选择保守治疗的原因。

1 第1步:梅尼埃病的内科治疗

首先是改善生活方式,包括降低压力,避免咖啡因、酒精和烟草,采用低盐饮食,这些与我国2017年的梅尼埃病诊断和治疗指南的内容相

符^[4]。此外ICON增加了应改善睡眠^[5],以及关注是否有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征两点。共识建议治疗方法应该包括前庭康复和心理治疗。前庭康复应避免在危象期进行,优先用于间歇期。虽然Cochrane(2017)的文献回顾不能得出前庭康复对平衡和头晕相关生活质量的积极影响,但是,报道有较有力的证据表明前庭康复对包括梅尼埃病在内的所有单侧周围性前庭功能障碍安全有效。心理治疗,尤其是认知行为治疗的干预,能显著改善慢性主观性头晕患者的头晕相关症状、残疾和功能损害。

利尿剂是最常用的一线治疗药物,常用的有氢氯噻嗪、乙酰唑胺和氯沙利酮,可以减少眩晕发作频率。应用利尿剂期间需定期监测血钾浓度。

倍他司汀在各中心使用的剂量不同,文献报道用最小剂量48 mg/d效果更好。对低剂量效果不佳的严重梅尼埃病患者,倍他司汀的剂量可增加至288~480 mg/d。高剂量药物的不良反应罕见,而且在一些报道中效果更好,但出于安全原因,不推荐使用这些剂量。

另一项保守治疗的选择是作用于内淋巴积水的微压力脉冲Meniett[®]系统。由于Cochrane综述中的5项研究报告提示其不良反应发生率非常低,建议将这种装置作为第一线治疗。这一推荐与既往指南建议相同。

2 第2步:鼓室内注射类固醇激素

使用上述治疗方案之后,80%的患者梅尼埃病症状得到缓解,尤其是眩晕症状。ICON推荐将鼓室内注射类固醇激素(ITS)作为二线治疗。ITS应用于临床已超过10年,越来越受到欢迎。地塞米松较甲泼尼龙应用更广泛。Patel等^[6]报道间隔2周2次注射甲泼尼龙(62.5 mg/ml)治疗难治性梅尼埃病,其有效性与鼓室内注射庆大霉素(40 mg/ml)相同。大多数作者采用连续5 d每天注射地塞米松

¹上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科
上海交通大学医学院耳科学研究所 上海市耳鼻疾病转化医学重点实验室(上海,200092)
通信作者:杨军,E-mail:yangjun@xinhumed.com.cn

(4 mg/ml)的治疗方案。有报道每周注射 1 次,连续使用 1~4 周同样有效。治疗后 24 个月,与安慰剂相比,ITS 显著改善了眩晕发作的频率和严重程度。与 2008 年 Sajjadi 等^[7]在综述中提出的患者对口服激素无效且听力进一步下降时采用鼓室内注射地塞米松不同,2017 年指南^[4]与 ICON 都没有推荐全身应用糖皮质激素的治疗方法。过去 10 年间发表的文献证实,ITS 的应用使梅尼埃病的外科治疗比例减少。

3 第 3 步:外科保守治疗

最常用的外科技术仍然是内淋巴囊手术(ELSS),尽管长期以来被质疑并被认为是安慰手术,ICON 还是推荐将其作为梅尼埃病的三线治疗之一。2010 年和 2013 年丹麦的两项研究^[8-9]均认为 ELSS 对梅尼埃病自然病程和眩晕控制无循证证据,但最近一项 Meta 分析^[10]认为有较低水平的证据证明 ELSS 是有效的。争议的原因是难以单盲或双盲方式评估梅尼埃病的外科治疗,因为选择安慰或对照不可行。虽然文献中缺乏确凿的证据,但对于有实用听力、年轻的梅尼埃病患者,药物保守治疗失败后应该首选 ELSS。

4 第 4 步:梅尼埃病药物破坏性治疗

鼓室注射庆大霉素(ITG)可能是根除梅尼埃病患者眩晕最有效的非手术治疗,但也是具有不可忽视的听力损失风险的破坏性治疗方法。目前 ITG 在美国和大多数欧洲国家受到青睐,但这种情况即将改变,如在法国、日本和澳大利亚,ITS 优于 ITG 作为二线治疗。Syed 等在一篇文献回顾中报道迄今为止关于 ITG 的治疗剂量和疗程尚未达成共识^[11]。2017 年指南^[4]建议对于单侧发病,年龄小于 65 岁,眩晕发作频繁、剧烈,保守治疗无效的三期以上梅尼埃病患者采用低浓度、长间隔的方式。ICON 推荐对侧前庭功能良好的患者在听力受损时优先使用 ITG 作为破坏性治疗方法。基于 Syed 等的 Meta 分析,提倡一种“滴定”方案,反复进行 ITG 注射(40 mg/ml)直到眩晕症状消失。这种“量身定制”的治疗流程比规律地每周或每个月注射更能预防听力损失。由于目前还没有对梅尼埃病患者进行系统的基因筛查,因此不能对 MRT-NR1 基因线粒体突变载体中的氨基糖苷类超敏反应进行筛查。这种突变将在单次氨基糖苷类药物注射后引起完全和明确的耳聋^[12]。ITG 正处于梅尼埃病第三和第四线治疗之间。

5 第 5 步:外科破坏性治疗

以迷路切除和前庭神经切断术(VN)为代表的完全破坏性治疗的循证评估文献比 ELSS 少。尽管在文献中没有随机对照试验,仍然建议在药物治疗失败后使用这些方法,因为它们控制梅尼埃病患者眩晕的疗效确切。VN 比 ITG 更有效。ICON

建议对药物治疗无效的难治性眩晕危象、对侧前庭功能良好、听力差但有实用听力的患者采用 VN。在 ITG 治疗无效或有跌倒危险的患者中,VN 有代替 ELSS 治疗的趋势。迷路切除手术越来越少,虽然其疗效接近 VN,但与 VN 不同的是它完全破坏剩余的听觉功能。

6 双侧梅尼埃病的治疗

ICON 着重强调了双侧梅尼埃病的治疗方案。有报道双侧梅尼埃病发病率在 2%~47%之间,双侧发病陆续发生在几年后。双侧梅尼埃病应保守治疗,以避免双侧去前庭传入或破坏性治疗。在治疗第一侧耳时必须预料到这种情况的发生,特别是当有证据显示对侧耳受累时。这就是为什么保守治疗总被用于第一线,而越来越多的团队从 ITG 转换为 ITS。关于双侧梅尼埃病的外科治疗,即使存在争议,最好的选择仍是 ELSS。

7 梅尼埃病治疗流程

图 1 为 2017 年 IFOS 会议 ICON 的梅尼埃病治疗流程。第一线治疗包括内科保守治疗,治疗后 80%的梅尼埃病患者治愈或缓解。第二线治疗是鼓室内注射,主要是作为保守治疗的 ITS,以及失败时优先用于听力障碍患者的 ITG。第二线治疗后,90%~95%的患者治愈或缓解。第三线治疗是外科保守或破坏性治疗。ELSS 必须在 ITG 之前使用。

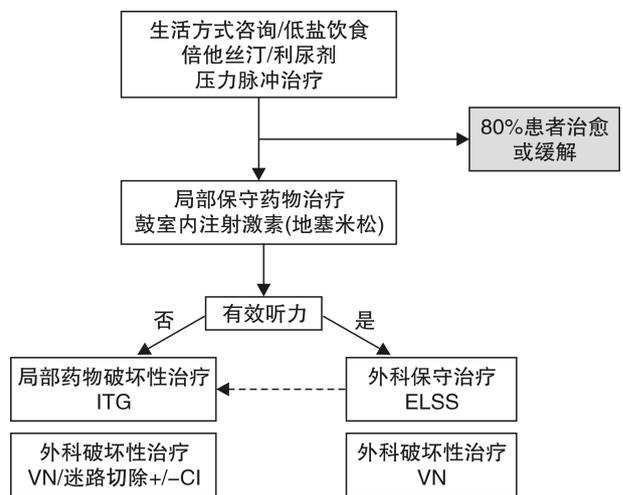


图 1 ICON 的梅尼埃病治疗流程

8 总结

ICON 对梅尼埃病的治疗提出建议,首先改变生活方式,间歇期可进行前庭康复、心理治疗。第一线保守治疗,建议使用利尿剂和倍他司汀或局部压力疗法。若药物治疗无效,建议使用二线治疗,包括 ITS。三线治疗根据听力水平,可以选择 ELSS(当听力值得保留时)或 ITG(具有较高的听

- biomarkers[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33: 330-338.
- [18] LU J, XU X, LIU X, et al. Predictive value of miR-9 as a potential biomarker for nasopharyngeal carcinoma metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110: 392-398.
- [19] WANG H Y, YAN L X, SHAO Q, et al. Profiling plasma microRNA in nasopharyngeal carcinoma with deep sequencing[J]. *Clin Chem*, 2014, 60: 773-782.
- [20] WANG S, MO Y, MIDORIKAWA K, et al. The potent tumor suppressor miR-497 inhibits cancer phenotypes in nasopharyngeal carcinoma by targeting ANLN and HSPA4L[J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 35893-35907.
- [21] 王路, 余伯龙, 岑建华, 等. 鼻咽癌患者血浆 miR-24 异常表达的临床意义[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(5): 743-747.
- [22] 章凯, 王建洪, 罗小邹. 鼻咽癌易感 TERT 基因的多种靶 microRNA 在鼻咽癌患者血清中表达量变化及其临床诊断价值[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(1): 13-16.
- [23] 李鹏. 微小 RNA Let-7/Lin28 调节环与鼻咽癌血管新生的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(12): 44-48.
- [24] 张智勇, 郑伟, 常虎林, 等. miR-182 在胆囊癌中的表达及其对胆囊癌细胞增殖、侵袭能力的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(6): 689-691, 698.
- [25] 贾敏, 刘震, 罗义, 等. MiRNA-423-5p 与急性心肌梗死后心室重构的关系[J]. *中国心血管杂志*, 2016, 21(4): 273-277.
- [26] 许文, 费哲为, 高铭, 等. 血清 miRNA-21 在胃癌中的诊断价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(22): 3592-3595.
- [27] 郝清亚, 王以浪, 姚登福, 等. 肝癌患者血清 microRNA-21 水平变化[J]. *实用肝脏病杂志*, 2014, 17(1): 68-70.
- [28] 王贺龙, 宋传旺, 郭术俊. 尿 microRNAs 的检测对膀胱癌诊断价值的 Meta 分析[J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(5): 493-498.
- [29] GLAS A S, LIJMER J G, PRINS M H, et al. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance[J]. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56: 1129-1135.
- [30] WALTER S D. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data[J]. *Stat Med*, 2002, 21: 1237-1256.

(收稿日期: 2018-09-18)

(上接第 516 页)

力损失风险)。最后一种选择是破坏性外科治疗, 包括迷路切除术(伴或不伴人工耳蜗植入), 或前庭神经切断术(当听力值得保留时)。

参考文献

- [1] [No authors listed]. Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 113: 181-185.
- [2] LOPEZ-ESCAMEZ J A, CAREY J, CHUNG W H, et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease[J]. *J Vestib Res*, 2015, 25: 1-7.
- [3] VAN ESCH B F, VAN DER ZAAG-LOONEN H J, BRUINJES T D, et al. Interventions for Meniere's disease: protocol for an umbrella systematic review and a network meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2016, 6: e010269.
- [4] 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. 梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(3): 167-172.
- [5] HOLGERS K M, FINIZIA C. Health profile for patients with Ménière's disease[J]. *Noise Health*, 2001, 4: 71-80.
- [6] PATEL M, AGARWAL K, ARSHAD Q, et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial[J]. *Lancet*, 2016, 388: 2753-2762.
- [7] SAJJADI H, PAPARELLA M M. Meniere's disease[J]. *Lancet*, 2008, 372: 406-414.
- [8] PULLENS B, GIARD J L, VERSCHUUR H P, et al. Surgery for Ménière's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 1: CD005395.
- [9] PULLENS B, VERSCHUUR H P, VAN BENTHEM P P. Surgery for Ménière's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2: CD005395.
- [10] LIM M Y, ZHANG M, YUEN H W, et al. Current evidence for endolymphatic sac surgery in the treatment of Ménière's disease: a systematic review[J]. *Singapore Med J*, 2015, 56: 593-598.
- [11] PHILIPS J S, WESTERBERG B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 7: CD008514.
- [12] PREZANT T R, AGAPIAN J V, BOHLMAN M C, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness[J]. *Nat Genet*, 1993, 4: 289-294.

(收稿日期: 2019-01-02)