

• 综述 •

免疫介导性内耳病的诊断和治疗研究进展*

王浩然¹ 王大勇¹ 王秋菊¹

[关键词] 免疫介导性内耳病;自身免疫性内耳病;感音神经性听力损失;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.03.023

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] A

Advances in diagnosis and therapies of immune-mediated inner ear diseases

Summary Immune-Mediated Inner Ear Diseases(IMIED) is one of the curable sensorineural hearing loss caused by abnormal immune response, which may be primary inner ear diseases or associated with systemic autoimmune diseases. Since the complex differential diagnosis and no reliable diagnostic tests, the early identification of IMIED was extremely tricky. The treatment still mainly depends on glucocorticoid, but as researchs move along, directing at different pathogenesis, more and more therapies have been proposed. This article reviews the diagnosis and different treatment methods of IMIED.

Key words immune-mediated inner ear diseases; autoimmune inner ear diseases; sensorineural hearing loss; diagnosis; therapy

免疫介导性内耳病(immune-mediated inner ear diseases,IMIED)是由异常的免疫反应所引起的一种感音神经性听力损失,是少数可治疗的感音神经性聋(SNHL)之一。1958年,Lehnhardt首次报道了双侧进展性听力损失与自身免疫反应相关;1979年,McCabe研究18例双侧快速进展性SNHL患者时,发现类固醇激素+环磷酰胺治疗有效,首次提出并定义这一特殊的疾病实体为自身免疫感音神经性聋(autoimmune sensorineural hearing loss,ASNHL),因不仅有耳蜗功能损害,亦有前庭功能受损,后称为自身免疫性内耳病(autoimmune inner ear diseases,AIED);1984年,Hughes等考虑到AIED患者中约有30%与系统性自身免疫病相关,遂根据发生部位将免疫反应仅发生于内耳的SNHL称为原发性AIED,将继发于系统性自身免疫性疾病的SNHL称为继发性AIED;2010年,Aftab等^[1]将病理局限于内耳的自身免疫性SNHL称为AIED,将与系统性自身免疫病相关的听力损失及前庭功能障碍称为IMIED或继发AIED。直到2012年,Malik等^[2]提出,将所有与自身免疫相关的听力损失均称为IMIED;区分为“器官特异性”IMIED(organ specific immune-mediated inner ear diseases,OS-IMIED)和“系统性”IMIED(systemic immune-mediated inner ear diseases,S-IMIED)形式。2018年,Mancini等^[3]也认为

用IMIED来表示与自身免疫相关的听力损失更合适。本综述也将采用2012年Malik等对IMIED的分类来进行归纳与讨论。

1 IMIED的定义、流行病学特征及临床特征

IMIED是少数可治疗的SNHL之一,由异常的免疫系统反应所引起。临床上分为OS-IMIED和S-IMIED^[2],通常表现为双侧(80%)^[4]、对称或不对称、进展性的波动性听力损失,发病时间为数周至数月,对免疫抑制治疗有阳性反应,并排除其他已知病因的疾病。除此之外,还以突聋(包括单耳突聋及双耳突聋^[5])为表现形式。IMIED在所有听力障碍或眩晕患者中所占比例不到1%^[6],可伴有耳鸣(25%~50%)和前庭功能障碍(50%~80%)^[4,7],其中与系统性自身免疫病共患率为15%~30%^[6,8],也即S-IMIED^[2]。S-IMIED所涉及的系统性自身免疫病主要包括系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿关节炎、白塞氏综合征、系统性硬化症、复发性多软骨炎、Cogan综合征、VKH综合征等^[9]。2019年,一项横断面调查^[10]表明在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、多发性硬化症中SNHL的患病率较高,分别为66.60%、31.71%、54.17%、75.00%。而IMIED的发病率小于5/10万,患病率小于15/10万,考虑到临床上没有特异的诊断试验以及其复杂的鉴别诊断,发病率可能被明显低估^[11]。IMIED好发年龄为30~60岁,女性好发^[12-13],也有研究报道性别差异并不显著^[8]。此外,还有研究报道双侧梅尼埃病中有16%为免疫源性,单侧梅尼埃病中有6%为免疫源性^[14]。

2 IMIED的致病机制

IMIED的致病机制涉及体液免疫及细胞免

*基金项目:国家自然科学基金重点项目(No:81830028, No:81530032);青年项目(No:81900951, No:81900950);军队医学科技青年培育计划孵化项目(No:19QNP058)

¹解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科 解放军耳鼻咽喉研究所(北京,100853)

通信作者:王秋菊, E-mail: wqcr301@vip.sina.com

疫,内耳的特殊结构所遭受的炎症反应和免疫介导性损伤导致 Th1 免疫反应过度,引起耳蜗血管改变和组织损伤,自体反应性 T 淋巴细胞、免疫球蛋白、免疫复合物沉积、微血栓形成和电化学干扰等被证实可引起神经传导通路受损^[8]。其中免疫复合物沉积在内耳受累过程中可能起中心作用^[15],免疫复合物沉积到血管壁,发展成血管炎,减小了内听动脉的口径,从而导致血流减少,而血流量减少会导致氧缺乏,从而导致毛细胞和螺旋神经节内活性氧水平增高,逐渐使血管纹萎缩以及毛细胞损伤,造成 SNHL。2016 年,Vambutas 等^[11]对 AIED 和与听力损失相关的自身炎症性疾病的临床特征进行对比,发现 AIED 同时具有自身免疫性疾病和自身炎症性疾病的特征。类似地,许多自身免疫性疾病,如类风湿关节炎,具有自身免疫性和自身炎症性疾病的特征,暗示自身炎症介导的听力损失可能与免疫介导的听力损失存在类似的机制。

3 IMIED 的诊断流程

IMIED 的早期诊断对于临床医生是一个艰难的挑战,由于鉴别诊断复杂,没有可靠的诊断实验,确诊 IMIED 还需依赖于临床表现、对类固醇激素治疗呈阳性反应[纯音测听平均听阈(pure tone threshold average,PTA)改善 10 dB 以上或言语识别率(speech discrimination score,SDS)改善 12% 以上]^[16]同时排除 SNHL 的已知病因。对于每一个双侧进展性耳聋患者来说,如果找不到确切病因,就应该考虑 IMIED 这个诊断,评估与自身免疫性疾病的相关性,尝试糖皮质激素的试验性治疗^[7]。虽然大多数 IMIED 的听力损失是双侧进展性的,但在某些情况下患者最初可以表现为突然的单侧/双侧听力损失^[17],这很难被怀疑为 IMIED。对于怀疑 IMIED 的患者,Penêda 等^[13]及 Mijovic 等^[7]建议采取如下诊断流程:①询问病史:发病时间——数周至数月,反复突然发生或波动;耳蜗前庭症状——耳鸣、眩晕和耳闷;系统性自身免疫参与——葡萄膜炎、肾炎、皮疹、肠功能紊乱等;②体格检查:耳镜检查正常,音叉试验提示 SNHL(单侧/双侧/可疑双侧);③听力学特征:多为双侧不对称的 SNHL(也有部分呈对称性);④实验室检验:排除其他 SNHL 的原因;诊断未知的系统性自身免疫性疾病;全血细胞计数、C-反应蛋白、血沉、抗核抗体谱、类风湿因子、人类免疫缺陷病毒、荧光密螺旋体抗体吸收试验等;外周血淋巴细胞表型分析;⑤MRI:排除耳蜗后/中枢神经系统病理:听神经瘤、脱髓鞘、肿瘤转移、卒中;免疫复合物沉积导致的血迷路屏障破坏等。

4 IMIED 的治疗

目前还没有绝对有效的治疗方法,治疗的主要目的是保留残余听力,药物治疗以大剂量糖皮质激素

为主。在没有消化性溃疡、糖尿病、青光眼、高血压或结核病史等禁忌证的情况下,现在最推荐使用的治疗方法是 Rauch^[18]提出的经验治疗方案:初始成人治疗为泼尼松 60 mg/d 或每天 1 mg/kg 试验治疗 4 周。治疗 4 周后,听力有改善者(对激素治疗呈阳性反应)继续激素治疗,直到听力稳定后激素逐渐减量,减量持续时间超过 8 周,最后以 10 mg/d 维持,总疗程至少满 6 个月;治疗 4 周后,听力无改善或继续下降者(对激素治疗不敏感)逐渐减量,减量过程需超过 12 d,后停止激素治疗。

研究认为,在激素治疗 4 周后,IMIED 患者对激素敏感(PTA 改善 10 dB 以上或 SDS 改善 12% 以上)的比例有 50%~70%^[7,15-16,18],而 34.4 个月之后,只有 14% 的患者听力有改善^[16]。除此之外,研究还发现,在激素治疗 1 个月后行激素减量治疗阶段,有 35% (12/34) 出现不良反应,其中高血糖最常见(17.6%),其次是 BMI 增加(平均增加 1.6/m²),在 66 周的随访期内未发生股骨头坏死,6% 的患者不能耐受不良反应而停止治疗^[19]。在 IMIED 患者不耐受上述方案时,有作者提出使用短期类固醇激素治疗方案(首次剂量平均为 35.1 mg/d,平均持续 2.2 周,后逐渐减量,总疗程平均为 7.3 周)^[15],或长期少量激素治疗方案;另有作者认为这样治疗往往与较高的复发率相关^[6]。那么如何应对全身激素治疗过程中的不足?

4.1 局部类固醇激素注射

局部激素注射不仅可以减少全身激素带来的不良反应,还可以提高内耳的激素浓度,增强治疗效果:①鼓室内注射,68.75% 显示听力改善,前庭症状显著减轻^[20];②耳后注射甲强龙治疗突发性聋可有效降低纯音阈值,提高语音识别能力,总有效率为 70%^[21]。

4.2 激素替代治疗或联合治疗

对激素无反应或不进行治疗不能维持听力的 IMIED 患者可尝试其他免疫抑制策略。这些策略包括使用甲氨蝶呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、肿瘤坏死因子拮抗剂和血浆置换等。

4.2.1 非甾体类免疫抑制剂

4.2.1.1 环磷酰胺 环磷酰胺是一种免疫抑制剂,其代谢物作为烷基化剂,通过 DNA 烷基的共价连接诱导细胞凋亡,主要用于肿瘤疾病以及危及生命或器官的自身免疫性疾病。1979 年,McCabe 等发现激素联合环磷酰胺治疗 IMIED 有一定疗效;2001 年,Lasak 等^[22]回顾性分析 39 例自身免疫性 SNHL 患者,发现单独用激素治疗的患者 PTA 改善明显,而激素联合环磷酰胺治疗的患者 SDS 改善明显。然而,因其严重药物相关性(骨髓抑制、出血性膀胱炎、不育和恶性肿瘤风险)的高发生率,促使人们寻找其他免疫抑制方案。

4.2.1.2 甲氨蝶呤 对于甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是否能够维持或改善难治性 IMIED 患者的听力尚有争议。一项回顾性研究^[23]及一项非盲前瞻性研究^[24]指出, MTX 对 IMIED 患者的听力损失具有促进作用, 有效率分别为 53%、65%, 对前庭症状改善具有良好的作用, 有效率分别为 69%、66.7%。而 Harris 等^[25]进行的一项双盲、RCT 前瞻性研究提示: 在泼尼松治疗减量期, MTX 对于听力改善及维持无益, 但未说明对前庭症状的影响。García-Berrocal 等^[20]的研究指出单用 MTX 对听力的改善情况(20%)不如 MTX+鼓室内注射甲强龙(68.75%), 而两组对前庭症状的改善均为 100%。

4.2.1.3 硫唑嘌呤 关于硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)治疗 IMIED 的研究较少, 1993 年, Saraçaydin 等^[26]应用 AZA 联合甲强龙治疗 IMIED, 听力改善有效率为 83%, 同时未发现 AZA 的不良事件发生, 但是并未进行对照比较, 也未说明前庭症状的改善情况; 2018 年, Mata-Castro 等^[27]在对 20 例 IMIED 患者(男女各 10 例)进行一项关于 AZA 在激素替代治疗 IMIED 方面的描述性研究发现, AZA 可以维持听力阈值, 降低复发风险, 减慢复发速度, 改变 IMIED 的进程, 强调了 AZA 在治疗难治性 IMIED 的作用。

4.2.1.4 环孢素 A 和霉酚酸酯 2011 年, Di Leo

等^[28]应用低剂量环孢素 A(125 mg/d)联合类固醇激素治疗 1 例 IMIED 患者, 1 年后听力恢复正常, 后逐渐减少激素量到停止激素治疗, 2 年随访时间内, 听力均正常, 同时无明显不良反应。2004 年, Broughton 等^[16]对 1 例应用环磷酰胺和 MTX 治疗失败的 IMIED 患者使用霉酚酸酯(1000 mg, 2 次/d, 持续 3 年), 听力得到改善, 激素逐渐减量到 7.5 mg/d, 在继续减少激素用量时听力出现恶化。因对于环孢素 A 和霉酚酸酯治疗 IMIED 的研究是个案报道, 所以还需要更多的研究数据支持。

4.2.2 生物制剂

4.2.2.1 肿瘤坏死因子 α 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)拮抗剂已被成功应用于临床, 对系统性自身免疫性疾病有很好的疗效, 但在治疗 IMIED 方面有争议, 虽然其已用于治疗难治性 IMIED, 但尚未作为一线治疗。一是其疗效不肯定, 二是成本太高, 三是长时间使用将会增加肿瘤和感染的发生率。总的来说, 现有的证据未能证明抗 TNF- α 药物对这些患者的听力结果有显著影响。然而, 它似乎对与系统性自身免疫性疾病相关听力损失患者有益, 如英夫利昔单抗(infliximab)及阿达木单抗, 不仅可以改善听力, 还可同时控制原有的自身免疫性疾病^[29-30]。表 1 列出了几种 TNF- α 拮抗剂在治疗 IMIED 方面的疗效。为了进一步评估这些药物的使用, 需要进行大型的随机对照试验。

表 1 TNF- α 拮抗剂治疗难治性 IMIED

TNF- α 拮抗剂	年份	作者	例数	用法	效果
infliximab	2013	Heywood 等 ^[31]	1	静脉注射, 每 2 周 1 次, 100 mg/次, 持续 10 个月	类固醇激素和其他免疫抑制剂不能有效控制复发, 只能短暂改善听力; 依那西普治疗 6 周无反应; 应用 infliximab 后, 低频听力及耳鸣明显改善, 很少急性发作, 然而 46 周停药后复发, 再次给药, 听力再次改善。推荐用此药长期维持治疗, 但尚需要进行一项大型的随机对照试验, 验证其作用
	2014	Gazeau 等 ^[29]	1	静脉注射, 每 8 周 1 次, 3 mg/kg	类风湿关节炎相关听力损失; 间歇期延长后出现双耳突聋, 给予高压氧及激素治疗后, 听力有好转; 后因阑尾炎手术停止单抗治疗, 导致听力急剧恶化, 重新使用后, 听力迅速改善
	2006	Van Wijk 等 ^[32]	9	鼓室注射, 每周 1 次, 0.3 mL/次, 共 4 周	使 4/5 激素依赖性 AIED 患者逐渐减少激素使用, 同时维持听力; 仅适用鼓室注射 infliximab 的非激素依赖性患者有 3/4 的听力得到改善; 减少疾病复发; 7/9 的患者获益
依那西普	2005	Matteson 等 ^[33]	安慰剂对照 20	皮下注射, 每周 2 次, 25mg/次, 持续 8 周	依那西普治疗 AIED 的效果并不比安慰剂好
阿达木单抗	2016	Marsili 等 ^[30]	1	皮下注射, 每 2 周 1 次, 24 mg/m ² ; 同时激素减量治疗	成功治愈 1 例 15 岁白塞病男性患儿的听觉前庭症状并控制了白塞病病情
戈利木单抗	2014	Derebery 等 ^[14]	10	鼓室注射, 每 1~2 周 1 次, 0.3 mL/次; 同时类固醇激素减量治疗	激素减量过程中, 戈利木单抗可以维持听力及 SDS, 同时没有不良反应, 保证了安全性

4.2.2.2 阿那白滞素 阿那白滞素是 IL-1 β 受体拮抗剂,可以竞争性抑制 IL-1 β 的生物活性,而类固醇激素不能阻断 IL-1 β 的作用^[34]。2011 年,Pathak 等^[34]发现激素抵抗型 IMIED 患者血清 IL-1 β 水平增高;Vambutas 等(2014)研究发现 IL-1 β 受体拮抗剂对激素抵抗型 IMIED 患者的听力改善有效(7/10),低水平的血清 IL-1 β 与临床阳性反应相关,停止应用 IL-1 β 拮抗剂后,IL-1 β 水平升高,与症状复发相关(3/7)。提示激素抵抗型 IMIED 与激素敏感型 IMIED 可能是不同的临床实体。IL-1 β 抑制剂对于激素抵抗型 IMIED 患者似乎是一种值得尝试的方法,同时也表明对类固醇激素无反应并不能排除 IMIED 这个诊断。然而,这只是一个小队列的研究,还需要更大队列的 RCT、双盲试验数据来支持。

4.2.2.3 利妥昔单抗 内耳中产生抗内耳抗原的自身抗体被认为是 IMIED 发病的一种机制,而利妥昔单抗可以有效减少 B 细胞,从而减少自身抗体的产生。Cohen 等(2011)将利妥昔单抗应用于 7 例 IMIED 患者,有 5 例患者在激素减量过程中听力得到改善,无明显相关不良反应。然而,因其样本量较少,还需要更多的研究数据来支持利妥昔单抗对于 IMIED 的疗效。

4.3 血浆置换

关于血浆置换(plasmapheresis, PMP)的疗法目前研究较少,既往 Luetje 等(1997)评估了 PMP 对 AIED 假定的长期听力受益,其随访时间平均为 7 年。在随访的 16 例对其他疗法无反应的患者中有 8 例(50%)受益于 PMP,1 耳或双耳听力改善或稳定,39.3%(11/28)达到了听力改善或稳定的标准,只有 25%的患者需要继续使用免疫抑制药物治疗,然而 PMP 在 IMIED 中的确切作用及其与免疫抑制的关系还需要进一步的研究来明确。

4.4 联合治疗

2019 年 Niwano 等^[35]报道了 1 例强直性脊柱炎伴复发性 SNHL 的男性患者,单用 MTX 未能控制听力波动及改善症状,而经 infliximab 及 MTX 联合治疗后听力恢复正常,并维持稳定至少 3 年,同时腰背痛得到改善。所用 infliximab 剂量为 8 周 400 mg(5 mg/kg),MTX 为 16 mg/周。提示当单独用药效果不佳时,联合用药可能给患者带来希望。

4.5 助听器

目前还没有助听器在治疗 IMIED 方面的研究,对于不愿意使用药物或不能耐受药物的不良反应、听力在 25~70 dBHL 的 IMIED 患者可以尝试使用助听器。但是由于 IMIED 患者的听力易波动性及进展性,使用助听器会遇到难题,因为任何程度的听力损失都有耳蜗损伤相关的感知失真,由于

听力波动和重振,这些患者需要频繁地调节设备。但是听力稳定后可以使用,正如梅尼埃 3 期时一样^[33]。

4.6 人工耳蜗植入

重度 IMIED 是人工耳蜗植入的适应证,但由于部分 IMIED 患者听力损失时间长、内耳结构的特异性损伤、所服用的药物以及相关的全身疾病,可能会对人工耳蜗植入效果产生不利影响。2012 年,Malik 等^[2]探讨了 IMIED 听力损失的进展,并确定与人工耳蜗植入性能相关的疾病和患者特异性因素,发现 OS-IMIED 而不是 S-IMIED、年轻以及完全电极植入是获得较好人工耳蜗植入效果的有利因素。2010 年,Aftab 等^[1]报道手术过程中发现耳蜗纤维化或骨化可影响患有自身免疫和免疫介导的 SNHL 患者中 50%的植入耳,因此应在耳蜗炎症后骨化改变之前早期植入,但是即使早期植入,也有不好的结局。Bovo 等^[6]发现在 1 例 IMIED 患者人工耳蜗植入后,随着耳蜗骨化的进展,其中 4 个电极逐渐失去功能,6 个电极因疼痛感而关闭。总的来说,在与非 IMIED 患者人工耳蜗植入效果进行比较后,发现两组差异不大,人工耳蜗植入术是 IMIED 患者听力恢复的一种安全有效的选择^[1],且越早植入效果越好。

5 结语

综上所述,IMIED 表现为一种罕见的双侧波动性、进展性,对称或不对称的 SNHL,通常发生于数周至数月,伴或不伴前庭症状,对免疫抑制剂有阳性反应并排除其他已知病因的疾病。IMIED 发病机制尚不完全清楚,免疫复合物沉积被认为是最主要的致病机制。诊断主要依靠临床表现、对免疫抑制剂有阳性反应并排除其他已知病因,阳性血清学结果更加支持 IMIED 的诊断。治疗上,糖皮质激素仍然是一线用药方案,局部激素注射似乎比全身用药更有优势;对于激素抵抗型 IMIED 或长期应用激素产生不可耐受的不良反应时,可以尝试使用其他免疫抑制剂以及生物制剂治疗。关于其疗效,还需要更多的临床数据予以支持。不能耐受药物治疗以及药物治疗效果差的 IMIED 患者可尝试助听器助听及人工耳蜗植入,早期植入效果好。由于早期诊断 IMIED 和及时治疗可给患者带来更好的结果,因此建议耳鼻喉科医生、听力学家和风湿病学家密切合作,以便在诊断早期阶段对这一罕见疾病的治疗和康复策略进行多学科管理。

参考文献

- [1] Aftab S, Semaan MT, Murray GS, et al. Cochlear implantation outcomes in patients with autoimmune and immune-mediated inner ear disease[J]. Otol Neurotol, 2010, 31(8):1337-1342.
- [2] Malik MU, Pandian V, Masood H, et al. Spectrum of

- immune-mediated inner ear disease and cochlear implant results [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122 (11): 2557—2562.
- [3] Mancini P, Atturo F, Di Mario A, et al. Hearing loss in autoimmune disorders: Prevalence and therapeutic options[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(7): 644—652.
- [4] Ciorba A, Corazzi V, Bianchini C, et al. Autoimmune inner ear disease(AIED): A diagnostic challenge[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, 32: 1—5.
- [5] Lee JM, Kim JY, Bok J, et al. Identification of evidence for autoimmune pathology of bilateral sudden sensorineural hearing loss using proteomic analysis [J]. *Clin Immunol*, 2017, 183: 24—35.
- [6] Bovo R, Aimoni C, Martini A. Immune-mediated inner ear disease [J]. *Acta Otolaryngol*, 2006, 126 (10): 1012—1021.
- [7] Mijovic T, Zeitouni A, Colmegna I. Autoimmune sensorineural hearing loss: The otology-rheumatology interface [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52 (5): 780—789.
- [8] Goodall AF, Siddiq MA. Current understanding of the pathogenesis of autoimmune inner ear disease: A review[J]. *Clin Otolaryngol*, 2015, 40(5): 412—419.
- [9] Ralli M, D'Aguzzo V, Di Stadio A, et al. Audiovestibular symptoms in systemic autoimmune diseases[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 5798103.
- [10] Tsirves GK, Voulgari PV, Pelechas E, et al. Cochlear involvement in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: A clinical and laboratory comparative study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276 (9): 2419—2426.
- [11] Vambutas A, Pathak S. AAO: Autoimmune and autoinflammatory(disease) in otology: What is new in immune-mediated hearing loss[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2016, 1(5): 110—115.
- [12] George DL, Pradhan S. Idiopathic sensorineural hearing disorders in adults—a pragmatic approach[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5(9): 505—512.
- [13] Penêda JF, Lima NB, Monteiro F, et al. Immune-mediated inner ear disease: Diagnostic and therapeutic approaches[J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2019, 70(2): 97—104.
- [14] Derebery MJ, Fisher LM, Voelker CC, et al. An open label study to evaluate the safety and efficacy of intratympanic golimumab therapy in patients with autoimmune inner ear disease [J]. *Otol Neurotol*, 2014, 35 (9): 1515—1521.
- [15] Loveman DM, Comarmond CD, Cepero R, et al. Autoimmune sensorineural hearing loss: Clinical course and treatment outcome[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2004, 34(2): 538—543.
- [16] Broughton SS, Meyerhoff WE, Cohen SB. Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2004, 34(2): 544—548.
- [17] Chawki S, Aouizerate J, Trad S, et al. Bilateral sudden sensorineural hearing loss as a presenting feature of systemic lupus erythematosus: Case report and brief review of other published cases[J]. *Medicine*, 2016, 95 (36): e4345.
- [18] Rauch SD. Clinical management of immune-mediated inner-ear disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 830: 203—210.
- [19] Alexander TH, Weisman MH, Derebery JM, et al. Safety of High-Dose Corticosteroids for the Treatment of Autoimmune Inner Ear Disease [J]. *Otol Neurotol*, 2009, 30(4): 443—448.
- [20] García-Berrocal JR, Ibáñez A, Rodríguez A, et al. Alternatives to systemic steroid therapy for refractory immune-mediated inner ear disease: a physiopathologic approach[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263 (11): 977—982.
- [21] Li X, Zhang XY, Wang QJ, et al. Efficacy of methylprednisolone sodium succinate for injection (Postotic injection) on the auditory threshold and speech recognition rate of sudden deafness patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 14110—14114.
- [22] Lasak JM, Sataloff RT, Hawkshaw M, et al. Autoimmune inner ear disease: Steroid and cytotoxic drug therapy[J]. *Ear Nose Throat J*, 2001, 80(11): 808—811, 815—816, 818 passim.
- [23] Salley LH, Grimm M, Sismanis A, et al. Methotrexate in the management of immune mediated cochleovestibular disorders: Clinical experience with 53 patients [J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(5): 1037—1040.
- [24] Matteson EL, Fabry DA, Facer GW, et al. Open trial of methotrexate as treatment for autoimmune hearing loss[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 45(2): 146—150.
- [25] Harris JP, Weisman MH, Derebery JM, et al. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: A randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(14): 1875—1883.
- [26] Saraçaydin A, Katircioglu S, Katircioglu S, et al. Azathioprine in combination with steroids in the treatment of autoimmune inner-ear disease[J]. *J Int Med Res*, 1993, 21(4): 192—196.
- [27] Mata-Castro N, Gavilanes-Plasencia J, Ramírez-Camacho R, et al. Azathioprine reduces the risk of audiometric relapse in immune-mediated hearing loss[J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2018, 69(5): 260—267.
- [28] Di Leo E, Coppola F, Nettis E, et al. Late recovery with cyclosporine-a of an auto-immune sudden sensorineural hearing loss[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2011, 31: 399—401.
- [29] Gazeau P, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, et al. Long-term efficacy of infliximab in autoimmune sensorineural hearing loss associated with rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53 (9): 1715—1716.

喉部感觉神经性疾病的诊疗进展*

陈慧红¹ 朱刚才² 张欣¹

[关键词] 喉部感觉神经性疾病;病因;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.03.024

[中图分类号] R767.1 [文献标志码] A

Advances of the treatments and diagnosis for sensory laryngeal neuropathy

Summary Sensory laryngeal neuropathy(SLN) is a kind of peripheral neuropathy presenting globus pharyngeus, chronic cough, increased mucus, dry throat, sore throat, frequent clearing of the throat, etc. When the sensory nerve of the larynx is affected by chemical, biological, mechanical or nutritional factors. Because of its nonspecific signs and symptoms, SLN is easy to be misdiagnosed as chronic pharyngitis or laryngopharyngeal reflux disease. SLN was came up to ENT physician in recent years and there are rare systematic reports currently, therefore, this review aims to summarize the etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of SLN, to raise awareness of this disease among our colleagues.

Key words sensory laryngeal neuropathy; pathogeny; diagnosis; therapy

咽喉的基本功能有呼吸、吞咽、发声和咳嗽等^[1],这些功能离不开分布于咽喉部的神经支配(迷走神经、舌咽神经)。当炎症刺激、胃酸反流等外界因素或病毒感染、营养、代谢等内在因素影响咽喉部时,该区域感觉神经的功能或结构可能出现异常,从而出现咽喉部异物感、慢性咳嗽、黏液增多、干燥、灼痛、频繁清嗓等症状^[2-3]。喉部感觉神经性疾病是咽喉部感觉神经过敏的外周神经性疾病,最早于 2005 年由 Lee 等提出^[4],他研究招募了 28 例感染后或未知因素触发后突发咳嗽、清嗓及喉痉挛等的患者,行质子泵抑制剂(PPI)、雾化等治疗后效果欠佳,喉部肌电图等检查提示神经病变,尝试使用加巴喷丁反而得到肯定的疗效,遂提出此

病的存在。其后 Halum 等^[3,5-6]报道发现类似病例。该类疾病在临床上极易被单纯诊断为“慢性咽炎”而疗效欠佳。本文通过复习国内外相关文献,对喉部感觉神经性疾病的发病机制、临床表现、诊断原则、诊治方案等进行综述。

1 主要病因及可能发病机制

1.1 内在因素

1.1.1 病毒感染 急性上呼吸道感染迁延不愈后,喉部黏膜的病毒感染喉部感觉性神经纤维,可表现为喉感觉过敏及感觉异常等^[2,7-9]。喉感觉过敏为喉黏膜对普通刺激特别敏感,当有食物、唾液等触及喉部时,常引起呛咳甚至喉痉挛^[10]。喉感觉异常是指喉部发生不正常感觉,如刺痛、瘙痒、烧灼、干燥或异物感等。部分文献将病毒感染影响迷走神经感觉支后引起一系列咽喉部症状的疾病称为病毒感染后迷走神经性疾病(postviral vagal neuropathy)^[7]。

1.1.2 锌、铁等微量元素缺乏 微量元素虽然在体内含量很少,但是发挥重要的生理、生化等功能。

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81602389, No:81772903, No:81874133);湖南省自然科学基金项目(No:2017JJ3456);湖南省卫健委科研计划课题(No:B2019165)

¹中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉重大疾病湖南省重点实验室(长沙,410008)

²中南大学湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:朱刚才, E-mail:qianhudocor@163.com

- [30] Marsili M, Marzetti V, Lucantoni M, et al. Autoimmune sensorineural hearing loss as presenting manifestation of paediatric behçet disease responding to adalimumab: A case report[J]. Ital J Pediatr, 2016, 42(1):81.
- [31] Heywood RL, Hadavi S, Donnelly S, et al. Infliximab for autoimmune inner ear disease: Case report and literature review[J]. J Laryngol Otol, 2013, 127(11): 1145-1147.
- [32] Van Wijk F, Staeker H, Keithley E, et al. Local perfusion of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss[J]. Audiol Neurotol, 2006, 11(6):357-365.

- [33] Matteson EL, Choi HK, Poe DS, et al. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: A multi-center, open-label, pilot study[J]. Arthritis Rheum, 2005, 53(3):337-342.
- [34] Pathak S, Goldofsky E, Vivas EX, et al. IL-1 β is over-expressed and aberrantly regulated in corticosteroid nonresponders with autoimmune inner ear disease[J]. J Immunol, 2011, 186(3):1870-1879.
- [35] Niwano T, Tokura M, Nagasaka K. Successful treatment of recurrent sensorineural hearing loss in ankylosing spondylitis using infliximab and methotrexate[J]. J Clin Rheumatol, 2019, [Epub ahead of print]

(收稿日期:2019-09-03)