

梅尼埃病内淋巴积水机理研究进展

赵 赫¹,杨艳平¹,蔡 青¹,张 雪¹,韩 树¹,张 靖¹,谭 琰²,钟利群¹

(1. 北京中医药大学东直门医院 耳鼻咽喉科,北京 100700; 2. 北京中医药大学生命科学院,北京 100029)

摘 要: 梅尼埃病(Ménière's disease, MD)的病因至今尚未完全阐明,近年来人们在梅尼埃病内淋巴积水(endolymphatic hydrops, ELH)机理方面有了更加深入的研究。本文从内淋巴清除率、内淋巴转运障碍、激素影响、内耳压力调节障碍、血流动力学失衡、过敏机制、自身免疫机制、病毒感染及遗传倾向等几个方面对其进行了综述。

关 键 词:梅尼埃病;内淋巴积水;发病机理
中图分类号:R764. 33

Research progress on mechanism of endolymphatic hydronephrosis in Meniere's disease

ZHAO He¹, YANG Yan-ping¹, CAI Qing¹, ZHANG Xue¹, HAN Shu¹, ZHANG Jing¹, TAN Yan², ZHONG Li-qun¹
(1. Department of Encephalopathy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Academy of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: The etiology of Meniere's disease (Ménière's disease, MD) has not been fully elucidated. In recent years, people have made more in-depth studies on the mechanism of endolymphatic hydrops (ELH). This article reviews endolymphatic clearance, endolymphatic transport disorders, hormonal effects, inner ear pressure regulation disorders, hemodynamic imbalance, allergic mechanisms, autoimmune mechanisms, viral infections, and genetic predisposition.

Key words: Ménière's disease (MD); Endolymphatic hydrops (ELH); Etiology

梅尼埃病(Ménière's disease, MD)最主要的组织病理学改变为内淋巴积水(endolymphatic hydrops, ELH),1938年首次由Hallpike与Cairns报道了两例MD患者的颞骨标本中存在ELH的现象。Merchant等^[1]和Foster等^[2]关于ELH是MD症状的直接原因的观点提出了质疑,他们认为许多显示明显积水迹象的颞骨是从死去的捐赠者身上获得的,这些捐赠者中的一部分在活着时从未有过MD的典型症状。因此ELH被认为是MD的组织学标志物而不是真正的病理机制。目前MD产生ELH的可能原因主要集中在以下几个方面。

1 内淋巴清除率降低

影响内淋巴清除率的因素包括内淋巴囊发育异

常、内淋巴管阻塞、前庭导水管内层骨壁改变及半规管自由漂浮颗粒的沉积。

Paparella等^[3]认为在内淋巴囊发育不全的情况下,患者有潜在的患MD风险。Hornibrook等^[4]认为内淋巴囊通过纵向流动移除内淋巴。他们注意到内淋巴囊含有吸收和分泌细胞,当吸收细胞受到损害造成吸收与分泌不均衡时可导致ELH。Salt等^[5]认为内淋巴囊受损可影响激素对内淋巴压力及内淋巴囊管腔电位的影响。

Michaels等^[6]认为前庭导水管内层骨壁通过凋亡的病理改变机制,使成骨细胞的增殖及终生微血管化导致增殖成骨细胞缓慢分解,从而滋养其附近的内淋巴,使内淋巴体积增加。且在Michaels等^[7]的另一项研究中表明,在20例确诊的MD患者中,观察到前庭弓中这些细胞的显著丢失以及明显的新骨内通道的形成。此外,Merchant等^[1]使用豚鼠作为研究对象,发现其内淋巴管的阻塞导致螺旋韧带成纤维细胞内发生细胞化学异常而产生ELH。内淋巴管的梗阻通过一种尚不清楚的机制使外淋巴液

基金项目:首都临床特色应用与推广(Z151100004015076)。
作者简介:赵 赫,男,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:钟利群,Email:zhongliqun@sina.com

细胞化学成分发生改变,使螺旋韧带成纤维细胞产生细胞应激,从而破坏中央阶中钾的循环机制,造成渗透失衡和内淋巴室扩张。

Phillips 等^[8]提出迷路内 5 个不同部位半规管远端自由漂浮颗粒(free-floating particles, FFP)沉积是梅尼埃患者前庭功能异常的可能因素。这些颗粒的产生导致平衡和听力的干扰,其严重程度取决于悬浮颗粒物的数量和大小。初起时这些损伤是可逆的,但随着病情的进展,最终会对听力和前庭结构造成不可逆的损害。矿物质的摄入类型可能会对 FFP 的组成产生影响,内淋巴液的矿物质组成对于颗粒形成的阈值至关重要。MD 患者颞骨中 ELH 的相关组织病理学发现可能仅仅是 FFP 物质形成的结果。这一理论目前还不能得到证实。有文献表明良性阵发性位置性眩晕(BPPV)与 MD 之间可能存在相关性,并且已经有人假设其中一种疾病可能导致另一种疾病。尽管许多人支持 BPPV 可以继发于 MD 的观点,但也有人认为 MD 也可以继发于 BPPV,此种情况发生的机制被认为是由于耳石松动,内淋巴吸收减少,导致 ELH^[9]。

2 内淋巴转运障碍

Salt 等^[10]使用人造内淋巴液以 60nl/min 的速度注入豚鼠耳蜗中导致内淋巴体积紊乱,再使用离子流动标记技术(使用四甲基安为标记物)确定所诱导的内淋巴的纵向流动和体积变化,通过离子选择电极来监测其流动变化,再用数学模型导出内淋巴流动和体积变化的记录,以此来观察内淋巴液的流动。最终得出结论:注射过量的人造内淋巴液导致急性 ELH 的同时伴随有流向耳蜗基底部的纵向流动,最终可能是通过聚合管流出。注射量在 80nl/min 时不会流向耳蜗底转,当超过 80nl/min 时,流向耳蜗基底部的量与注射量呈正相关。同时,随着人工内淋巴液的注射,每注射 1nl 内淋巴液,内淋巴会向基底部移动 0.0067 mm,因此较小体积的变化可在耳蜗局部得到纠正,但较大的体积变化则会产生一个纵向的内淋巴流出耳蜗,这是促进内稳态的一个重要机制。故虽然维持内淋巴成分主要由局部离子转运机制决定,但内淋巴转运能力也是不可缺少的一部分。因此如果内淋巴转运出现障碍,使内淋巴纵向流动减少,最终导致 ELH。

3 激素机制

各种激素与内淋巴稳态之间关系密切。根据最近的文献综述,一些关键的激素对内淋巴稳态的影响与 MD 的病理生理学存在相关性,特别是抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)、水通道蛋白(aquaporin, AQP)、肾上腺素、醛固酮和离子通道。

Aoki 等^[11]发现 ADH 与 MD 之间的关系密切:在 MD 进展过程中,患者体内 ADH 浓度显著增加,而且其伴发的恶心及呕吐等症状都是 ADH 的产物。在 ADH 作用于加压素-2 受体(vasopressin-2 Receptors, V2R)激活 AQP-2,从而将水从肾集合管的管腔输送到细胞中,调节体液平衡并维持系统渗透压。虽然确切的机制尚不清楚,但内淋巴稳态似乎也与 ADH 有关;当血浆渗透压不变时,主要是由内耳压力来控制血浆 ADH 的释放。ADH 可能通过抑制内淋巴囊对水的重吸收,从而导致 ELH^[12]。无处不在的跨膜通道通过肾脏、大脑和肺部的细胞膜来转运水和其他溶质,这种机制也可能存在于内淋巴囊中,Couloigner 等^[13]在内淋巴囊中发现了大量的 AQP-2 受体。Kitahara 等^[14]还发现,内淋巴囊中 V2R 的 mRNA 表达在 MD 患者体内上调,并与 AQP-2 在内淋巴囊管腔上皮中分布在一起。内淋巴囊中 V2R 的过度表达可能会减弱膜的翻转,甚至在 ADH 轻微升高后导致内淋巴液溢出。V2R 和随之出现的环磷酸腺苷信号可抑制内淋巴囊对内淋巴液的吸收,从而导致内耳积水。Cate 等^[15]研究发现,使用了系统剂量醛固酮的动物模型血管纹中的 Na-K-ATP 酶水平升高。据此推测内淋巴钾离子分泌增强,内淋巴产生的速率增快,从而使内淋巴囊中产生过多的容量。在一项对小鼠的研究中^[16]发现鼓室内脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与系统性醛固酮联合使用可诱导 ELH。这项研究使内淋巴囊不受干扰而区别于之前研究使用的模型。LPS 可引起耳朵的非感染性免疫反应,单独使用 LPS 组和 LPS 加系统剂量醛固酮组的内淋巴积水程度相似,但 LPS 加醛固酮组内淋巴囊扩张较多且存在囊腔的部分塌陷。Salt 等^[5]报道了内淋巴囊管腔塌陷与鼓室内注射肾上腺素导致的平衡丧失,他们将这些影响归因于内耳血流减少(平均减少 60%)。Monzani 等^[17]认为 ELH 是由于钙离子浓度增高使蜗管渗透压升

高而导致的,他们报道了使用尼莫地平联合倍他司汀对 MD 的治疗效果,其中尼莫地平作为一种特异性的钙离子通道阻滞剂,能够有效降低钙离子浓度,使蜗管渗透压降低,从而减轻 MD 症状。然而有作者对此持不同的看法,Haasler 等^[18]研究了钙通道阻滞剂在 MD 中的治疗作用,使用桂利嗪可以改善耳蜗和前庭症状,可能是因为它抑制了钾离子的流动而不是阻断了电压门控钙电流。

4 内耳压力调节障碍

4.1 自发性颅内低血压

Fontaine 等^[19]认为,在生理状态下,由脑脊液介导的内淋巴和外淋巴之间的压力是平衡的。其每一部分都与脑脊液之间相连:外淋巴液通过耳蜗导水管与之联系,内淋巴通过内淋巴囊与之相连。当这种平衡在某些情况下被破坏,如出现自发性颅内低血压(SIH),脑脊液压力下降,反过来通过耳蜗导水管传递到外淋巴,产生暂时性的外淋巴张力减退和 ELH。

4.2 中耳肌肉痉挛

中耳肌肉与多种内耳疾病相关,如耳鸣、耳痛、MD 和耳聋。鼓膜张肌抽搐可以使镫骨进入卵圆窗,导致内耳外淋巴压的变化,进而导致各种内耳疾病,如 MD^[20]。而且该因素导致的内耳压力变化和听骨功能的改变似乎主要影响低频,这与 MD 的听力损失谱是一致的^[21]。

4.3 前庭导水管发育不全

Yamamoto 等^[22]研究认为,出现在儿童期之前的前庭导水管发育不全可能会对 MD 发生产生影响。Sennaroglu 等^[23]的大量放射学研究证明,MD 患者患侧内耳前庭导水管明显比健侧的前庭导水管窄。

4.4 耳蜗导水管异常

耳蜗导水管在中耳和内耳压力平衡的调节和传递中起着十分重要的作用。特别是耳蜗导水管的流动阻力对压力的释放起着十分重要的作用。目前已经有很多研究报道了 MD 患者存在病理性中耳压力及耳蜗导水管通畅的改变^[24-26]。由于耳蜗导水管解剖位置及其功能的重要性,其异常导致的中耳压力变化可能触发或加重眩晕等症状。

5 血流动力学失衡

有针对动物模型的研究表明,MD 的病理产生机制与耳蜗血流动力失衡有关。Andrews 等^[27]发现

血液黏度的增加会导致内耳功能紊乱,出现听力丧失、耳鸣和眩晕等症状。Tagaya 等^[28]在研究中发现,存在 ELH 的耳朵与正常耳朵之间的磁共振成像有着很大的差异,这意味着 MD 患者有着血-迷路屏障的受损。Miller 等^[29]发现,与存在内淋巴积水的耳朵对比,正常组的 54 只耳朵出现耳蜗血流动力失衡反应的幅度减少了约 1/3。但也有人针对此研究得出了不同的结论,Larsen 等^[30]在 ELH 的内耳中未发现耳蜗血流的变化。Munoz 等^[31]发现 MD 患者组和对照组的耳蜗血流测量结果无统计学差异。探索耳蜗微循环状态与 ELH 之间是否有关仍需耳蜗血流测定技术的进一步发展。

ELH 的另一个新兴研究领域在内耳静脉引流水平。Filipo 等^[32]评估脑脊髓静脉畸形与 MD 之间是否存在相关性。如果静脉引流受损,在内耳微循环动脉压升高时内淋巴压力也会升高。

6 变态反应机制

早在 1923 年,MD 就被认为与吸入物质过敏和食物过敏之间存在关联。而且已经有研究^[33]证实了 MD 与过敏之间的关系。Derebery 等^[34]研究表明,分别有 59.2% 和 40.3% 的 MD 患者被证实和怀疑对吸入物质或食物过敏。目前存在 3 种假说来解释变态反应在 MD 中的作用机制。首先,内淋巴囊可能是变态反应的靶器官。囊外周血管和开窗血管可允许抗原进入,刺激囊周结缔组织肥大细胞脱粒,由此产生炎症介质释放,从而影响内淋巴囊的滤过能力,导致毒性代谢产物堆积并干扰毛细胞的正常功能。此外,体内的变态反应会释放某些血管活性介质,而血管活性介质如组胺等会影响内淋巴囊开窗血管^[33];第二种可能的机制是循环免疫复合物的产生,如食物抗原,然后通过内淋巴囊的开窗血管沉积而产生炎症,导致渗透性增高及体液平衡的破坏;第三种可能的机制是病毒抗原-变态反应机制,儿童易感病毒性上呼吸道感染(如腮腺炎、疱疹)抗原刺激韦氏环,随后 T 细胞返回内淋巴囊,从而导致慢性轻微炎症的产生^[34]。临床上 MD 患者常伴随一些胃肠道症状,如腹泻、腹痛、消化不良及体重的变化,然而这一临床表现常被眩晕等症状所掩盖。有多项研究发现小麦是 MD 患者最常见的变应原(约 68.2%),且 MD 患者存在对小麦醇溶蛋白的迟发性皮肤变态反应,这表明 MD 患者对小麦的免疫反应和其症状之间可能存在相关性^[35]。有研究^[36]

报道了1例63岁女性MD患者,伴随症状有便秘和反复腹痛,治疗过程中考虑到患者可能存在对小麦醇溶蛋白的免疫反应,故尝试采用无麸饮食,治疗效果较好。

7 自身免疫机制

内耳疾病的自身免疫性病因大约是在30年前提出的,直到今天仍是一个十分活跃的研究领域。许多MD患者的临床症状表明其存在有自身免疫性因素^[37]。我们在豚鼠和人的内淋巴囊中发现淋巴细胞、巨噬细胞和丰富的淋巴和毛细血管、小静脉和开窗血管网络,这些发现增加了内淋巴囊具有免疫功能的可能性。Hornibrook等^[38]的研究证实了内耳抗体的产生以及内淋巴囊的免疫反应。目前,自身免疫因素导致MD症状的机制存在3种假设:①组织细胞内抗原产生自身抗体;②抗原抗体复合物的循环沉积与补体系统的激活导致炎症组织破坏;③由致敏T淋巴细胞介导的炎症反应。通过实验注射抗原或单克隆抗体可以诱导产生积液,且循环免疫复合物的沉积可产生炎症并干扰内淋巴囊的过滤能力。几项研究^[39]表明,在MD患者中循环免疫复合物的水平从21%提高到96%。这些异常包括均质性内耳蛋白或异质性内耳蛋白(28~30 kDa、40 kDa、42 kDa、50 kDa、68~70 kDa、220 kDa)、S-100 β 蛋白和II型或IV型胶原抗原的免疫反应。Yoo等^[40]认为II型胶原蛋白免疫反应可能在耳硬化症的发生中起着一定的作用。依据已有经验以及组织病理学研究,某些内耳疾病如MD和耳硬化症是可能同时发生并且存在因果关系的^[41-42]。耳硬化症可通过毗邻的螺旋韧带诱导ELH,使离子液体循环出现化学性破坏、内淋巴管和内淋巴囊阻塞以及生化变化等^[43-45]。

此外,甲状腺功能障碍可能与MD的发病有关。Brenner等^[46]研究发现,32%的MD患者同时接受补充甲状腺激素的治疗,且年龄大于60岁的MD患者补充甲状腺素的比率更高。Fattori等^[47]研究表明,38%的MD患者存在甲状腺自身抗体,该结果明显高于另外两个对照组。这些研究通过证明MD患者与甲状腺功能不全之间的相关性,也从一定程度上表明MD患者更容易患自身免疫性疾病。

8 病毒感染

在MD患者中,ELH可在临床通过影像学观察

得到。在最近的一项针对颞骨的研究^[8]中发现ELH是迷路内稳态紊乱的标志,其中的某个未知因素会导致MD和ELH的临床症状。迷路的损伤可能是由于前庭神经节(vestibular ganglion, VG)病毒重新激活后前庭神经末梢释放感染性核酸所致^[48]。现已从MD患者外淋巴液中提取出单纯疱疹病毒(HSV-1)抗体,且从VG中提取出HSV-1的DNA片段,但这些病毒非常常见,因此这些发现之间是否存在直接相关性仍值得怀疑^[49-50]。然而Gacek^[51]通过电子显微镜在1例MD患者身上切除的VG细胞运输囊泡中观察到了病毒颗粒的存在。该病毒颗粒使VG轴突出现局灶性病变,进而导致了与ELH相关的炎性改变。疱疹病毒等潜伏性神经性病毒的再激活依赖于感觉神经节中的病毒的载量,因此对侧神经中VG的损伤可能也代表了MD的进展,据报道有15%~50%的MD患者出现了此种病理变化^[52]。

9 遗传倾向

多年来,人们提出了多种遗传机制来解释MD的发生过程。据报道,2.6%~12%的MD患者有遗传倾向^[53]。家族性MD可能是遵循一种常染色体的显性遗传模式,在后代中有60%的外显率和预期表达,或表达出更严重的表型^[54]。对MD病因的早期研究主要集中在自身免疫性疾病,且试图得出MD发病与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)之间的相关性,尽管已经提出了许多假设,但都还未得到证实^[55-56]。瑞典一个大家族的基因连锁分析确定了12p12.3号染色体上的一个间隔并筛选出两候选基因(RERGL和PIK3C2G),尽管确切的MD基因尚未在12号染色体被发现^[57-58]。此外,有两项研究表明与MD和单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)有关:其中一项为热休克蛋白hsp70-1的变异被认为与细胞应激反应有关^[59];另一项是内收蛋白(Gly460Trp)的变异,据推测,内收蛋白的变化机制主要是通过增加Na-K ATP酶的活性来发挥作用,从而诱导内淋巴渗透压升高,最终导致病理性水肿^[60]。

还有一些研究发现了MD与其遗传学免疫信号转导途径之间的关系。许多蛋白酪氨酸磷酸酶在T细胞受体的信号转导过程中起着抑制作用。特别是PTPN22 1858C/T基因型,该基因型主要表达于T细胞、B细胞、单核细胞、中性粒细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞,与自身免疫性疾病有关,可能会对双侧

MD 产生致病作用^[61]。相反,(CA)17-20 聚 ADP 核糖聚合酶 1(一种在压力条件下有助于神经细胞凋亡和再生的核酶)对双侧 MD 的发生具有保护作用。在 X 染色体单倍群上的宿主细胞因子 C1 已经被证实对 MD 的发生具有保护作用。该因子主要参与神经细胞内疱疹病毒的复制,这表明了外部来源与分子途径的激活之间可能存在某些触发作用,从而导致了耳蜗前庭症状的产生。

对于 MD 发病机理的研究可以帮助临床医生明确临床诊断标准与治疗方案,而目前 MD 的发病机理目前还未完全阐明,对于 ELH 产生机制的研究也仍处于发展阶段。因此尚需进一步的基础与临床研究以提供更为有力的证据。

参考文献:

- [1] Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops[J]. *Otol Neurotol*,2005,26(1):74-81.
- [2] Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Ménière's disease: cause, consequence, or epiphenomenon [J]. *Otol Neurotol*,2013,34(7):1210-1214.
- [3] Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Meniere's disease[J]. *Otolaryngol Clin North Am*,2002, 35(3): 529-545.
- [4] Hornibrook J, George P, Spellerberg M, et al. HSP70 antibodies in 80 patients with "clinically certain" Meniere's disease[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*,2011, 120(10): 651-655.
- [5] Salt AN, Plontke SK. Endolymphatic hydrops: pathophysiology and experimental models [J]. *Otolaryngol Clin North Am*,2010, 43(5): 971-983.
- [6] Michaels L, Soucek S, Linthicum F. The intravestibular source of the vestibular aqueduct. II: its structure and function clarified by a developmental study of the intraskeletal channels of the otic capsule[J]. *Acta Otolaryngol*,2010, 130(4): 420-428.
- [7] Michaels L, Soucek S, Linthicum F. The intravestibular source of the vestibular aqueduct: Its structure and pathology in Meniere's disease[J]. *Acta Otolaryngol*, 2009, 129(6): 592-601.
- [8] Phillips JS, Prinsley PR. A unified hypothesis for vestibular dysfunction [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2009, 140(4): 477-479.
- [9] Balatsouras DG, Ganelis P, Aspris A, et al. Benign paroxysmal positional vertigo associated with Meniere's disease: epidemiological, pathophysiologic, clinical, and therapeutic aspects[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2012, 121(10): 682-688.
- [10] Salt AN, DeMott JE. Longitudinal endolymph flow associated with acute volume increase in the cochlea [J]. *Hearing Research*, 1997, 107(1-2): 29-40.
- [11] Aoki M, Ando K, Kuze B, et al. The association of antidiuretic hormone levels with an attack of Meniere's disease[J]. *Clin Otolaryngol*,2005, 30(6): 521-525.
- [12] Takeda T, Kakigi A, Saito H. Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops [J]. *Acta Otolaryngol Suppl*,1995,519: 219-222.
- [13] Couloigner V, Berrebi D, Teixeira M, et al. Aquaporin-2 in the human endolymphatic sac[J]. *Acta Otolaryngol*,2004, 124(4): 449-453.
- [14] Kitahara T, Doi K, Maekawa C, et al. Meniere's attacks occur in the inner ear with excessive vasopressin type-2 receptors [J]. *J Neuroendocrinol*,2008, 20(12): 1295-1300.
- [15] Cate WJ, Curtis LM, Rarey KE. Effects of low-sodium, highpotassium dietary intake on cochlear lateral wall Na⁺, K⁺ - ATPase[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,1994, 251(1): 6-11.
- [16] Takumida M, Akagi N, Anniko M. A new animal model for Meniere's disease[J]. *Acta Otolaryngol*,2008, 128(3): 263-271.
- [17] Monzani D, Barillari MR, Alicandri Ciufelli M, et al. Effect of a fixed combination of nimodipine and betahistine versus betahistine as monotherapy in the long-term treatment of Ménière's disease: a 10-year experience[J]. *Acta Otolaryngol Ital*,2012, 32(6): 393-403.
- [18] Haasler T, Homann G, Duong Dinh TA, et al. Pharmacological modulation of transmitter release by inhibition of pressure-dependent potassium currents in vestibular hair cells [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*,2009, 380(6): 531-538.
- [19] Fontaine N, Charpiot A, Debry C, et al. A case of spontaneous intracranial hypotension: from Meniere-like syndrome to cerebral involvement[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*,2012, 129(3): 153-156.
- [20] Rock EH. Objective tinnitus and the tensor tympani muscle[J]. *Int Tinnitus J*,1995, 1(1): 30-37.
- [21] Jang CH, Park H, Choi CH, et al. The effect of increased inner ear pressure on tympanic membrane vibration [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*,2009, 73(3): 371-375.
- [22] Yamamoto E, Mizukami C. Development of the vestibular aqueduct in Meniere's disease [J]. *Acta Otolaryngol Suppl*,1993,504: 46-50.
- [23] Sennaroglu L, Yilmazer C, Basaran F, et al. Relationship of vestibular aqueduct and inner ear pressure in Meniere's disease and the normal population[J]. *Laryngoscope*,2001, 111(9): 1625-1630.
- [24] Lall M. Meniere's disease and the grommet (a survey of its therapeutic effects) [J]. *Laryngol Otol*,1969, 83(8): 787-791.
- [25] Morinaka S, Nakamura H. Middle ear pressure in patients with dizziness[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*,2004, 113(11): 906-913.
- [26] Park JJ, Luecke K, Luedeke I, et al. Long-term middle ear pressure measurements in inner ear disorders [J]. *Acta Otolaryngol*, 2012, 132(3): 266-270.
- [27] Andrews JC, Hoover LA, Lee RS, et al. Vertigo in the hyperviscosity syndrome[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,1988, 98(2): 144-149.

- [28] Tagaya M, Yamazaki M, Teranishi M, et al. Endolymphatic hydrops and blood-labyrinth barrier in Meniere's disease[J]. *Acta Otolaryngol*, 2011, 131(5): 474-479.
- [29] Miller JM, Ren TY, Laurikainen E, et al. Hydrops-induced changes in cochlear blood flow[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995, 104(6): 476-483.
- [30] Larsen HC, Albers F, Jansson B, et al. Cochlear blood flow in endolymphatic hydrops[J]. *Acta Otolaryngol*, 1988, 106(5-6): 404-408.
- [31] Munoz DJ, Kendrick IS, Rassam M, et al. Vesicular storage of adenosine triphosphate in the guinea-pig cochlear lateral wall and concentrations of ATP in the endolymph during sound exposure and hypoxia[J]. *Acta Otolaryngol*, 2001, 121(1): 10-15.
- [32] Filipo R, Ciciarello F, Attanasio G. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with Meniere's disease[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(1): 77-82.
- [33] Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and its relation to Meniere's disease[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43(5): 1047-1058.
- [34] Derebery MJ, Berliner KI. Prevalence of allergy in Meniere's disease[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123(1 Pt 1): 69-75.
- [35] Berardino F, Cesarani A. Gluten sensitivity in Meniere's disease[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(3): 700-702.
- [36] Di Berardino F, Filipponi E, Alpini D, et al. Meniere disease and gluten sensitivity: recovery after a gluten-free diet[J]. *Am J Otolaryngol*, 2013, 34(4): 355-356.
- [37] Derebery MJ. Allergic and immunologic features of Meniere's disease[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2011, 44(3): 655-666.
- [38] Hornibrook J, George P, Spellerberg M, et al. HSP70 antibodies in 80 patients with "clinically certain" Meniere's disease[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011, 120(10): 651-655.
- [39] Bovo R, Ciorba A, Martini A. Vertigo and autoimmunity[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267(1): 13-19.
- [40] Yoo TJ, Stuart JM, Kang AH, et al. Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's disease[J]. *Science*, 1982, 217(4565): 1153-1155.
- [41] Cawthorne T. Otosclerosis[J]. *Laryngol Otol*, 1955, 69(7): 437-456.
- [42] Paparella MM, Mancini F, Liston SL. Otosclerosis and Meniere's syndrome: diagnosis and treatment[J]. *Laryngoscope*, 1984, 94(11 Pt 1): 1414-1417.
- [43] Lawrence M. Possible influence of cochlear otosclerosis on inner ear fluids[J]. *Ann Otol*, 1966, 75(2): 553-558.
- [44] Liston SL, Paparella MM, Mancini F, et al. Otosclerosis and endolymphatic hydrops[J]. *Laryngoscope*, 1984, 94(8): 1003-1007.
- [45] Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA. Otosclerosis involving the vestibular aqueduct and Meniere's disease[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990, 103(1): 107-112.
- [46] Brenner M, Hoistad DL, Hain TC. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with Meniere's disease[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130(2): 226-228.
- [47] Fattori B, Nacci A, Dardano A, et al. Possible association between thyroid autoimmunity and Meniere's disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 152(1): 28-32.
- [48] Herriott RM. Infectious nucleic acids, a new dimension in virology[J]. *Science*, 1961, 134(3474): 256-260.
- [49] Arnold W, Niedermeyer HP. Herpes simplex virus antibodies in the perilymph of patients with Meniere disease[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 123(1): 53-56.
- [50] Vrabec JT. Herpes simplex virus and Meniere's disease[J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(9): 1431-1438.
- [51] Gacek RR. Meniere's disease is a viral neuropathy[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2009, 71(2): 78-86.
- [52] Paparella MM, Griebie MS. Bilaterality of Meniere's disease[J]. *Acta Otolaryngol*, 1984, 97(3-4): 233-237.
- [53] Birgerson L, Gustavson KH, Stahle J. Familial Meniere's disease: a genetic investigation[J]. *Am J Otol*, 1987, 8(4): 323-326.
- [54] Morrison AW, Bailey ME, Morrison GA. Familial Meniere's disease: clinical and genetic aspects[J]. *Laryngol Otol*, 2009, 123(1): 29-37.
- [55] Fung K, Xie Y, Hall SF, et al. Genetic basis of familial Meniere's disease[J]. *Otolaryngol*, 2002, 31(1): 1-4.
- [56] Rawal SG, Thakkar KH, Ziai K, et al. HLA-B27-associated bilateral Meniere disease[J]. *Ear Nose Throat J*, 2010, 89(3): 122-127.
- [57] Gabrikova D, Frykholm C, Friberg U, et al. Familial Meniere's disease restricted to 1.48 Mb on chromosome 12p12.3 by allelic and haplotype association[J]. *J Hum Genet*, 2010, 55(12): 834-837.
- [58] Klar J, Frykholm C, Friberg U, et al. A Meniere's disease gene linked to chromosome 12p12.3[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006, 141b(5): 463-467.
- [59] Kawaguchi S, Hagiwara A, Suzuki M. Polymorphic analysis of the heat-shock protein 70 gene (HSPA1A) in Meniere's disease[J]. *Acta Otolaryngol*, 2008, 128(11): 1173-1177.
- [60] Teggi R, Lanzani C, Zagato L, et al. Gly460Trp alpha-adducin mutation as a possible mechanism leading to endolymphatic hydrops in Meniere's syndrome[J]. *Otol Neurotol*, 2008, 29(6): 824-828.
- [61] Lopez-Escamez JA, Saenz-Lopez P, Acosta L, et al. Association of a functional polymorphism of PTPN22 encoding a lymphoid protein phosphatase in bilateral Meniere's disease[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(1): 103-107.

(收稿日期:2019-03-19)

本文引用格式:赵 赫,杨艳平,蔡 青,等.梅尼埃病内淋巴积水机理研究进展[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2019,25(5):567-572. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201905025

Cite this article as:ZHAO He, YANG Yan-ping, CAI Qing, et al. Research progress on mechanism of endolymphatic hydronephrosis in Meniere's disease[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2019, 25(5): 567-572. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201905025