

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202002012

· 论著 ·

小剂量庆大霉素鼓室内注射治疗梅尼埃病 对球囊功能的影响

张 婷, 赵 铖, 杨 悦, 白艳霞

(西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 陕西 西安 710061)

摘要: **目的** 应用颈性前庭诱发肌源性电位(cVEMP)研究小剂量庆大霉素鼓室内注射对球囊功能的影响,以指导临床用药。**方法** 回顾性分析2016年5月—2018年10月行耳内镜下鼓室内注射庆大霉素(30 mg/mL)治疗的26例单侧梅尼埃病患者,于注射前及注射后3周分别行纯音听阈测试(PTA)及cVEMP检查,比较注射前后患者听力及cVEMP结果。**结果** 26例梅尼埃病患者随访12~24个月,眩晕控制率为92.31%(24/26)。注射前患耳平均气导听阈为(61.80±2.79)dBHL,注射后为(64.40±2.51)dBHL,注射前后听力差异无统计学意义($P>0.05$)。cVEMP检查提示注射前4例(15.38%)未引出,22例注射前患侧P1平均潜伏期为(16.51±2.46)ms,N1平均潜伏期为(27.57±3.36)ms;注射后12例(46.15%)未引出,其他14例P1平均潜伏期为(18.88±1.84)ms,N1潜伏期为(30.57±1.45)ms。可见注射后引出率下降,P1、N1潜伏期延长。注射前后患侧P1、N1潜伏期的结果差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 鼓室内注射小剂量庆大霉素可抑制或破坏球囊功能,cVEMP检查有助于评价此治疗的有效性及其安全性。

关键词: 梅尼埃病;颈性前庭诱发肌源性电位;庆大霉素;鼓室内注射
中图分类号:R764.33

Effect of low-dose intratympanic gentamicin injection on saccule in patients with Meniere's disease

ZHANG Ting, ZHAO Cheng, YANG Yue, BAI Yanxia

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: **Objective** To explore the application of cervical vestibular evoked myogenic potentials (cVEMP) to evaluate low-dose intratympanic gentamicin injection (ITGI) for the treatment of Meniere's disease (MD). **Methods** Clinical data of 26 patients suffering from unilateral MD treated with ITGI (30 mg/mL) in our department between May 2016 and Oct 2018 were analyzed retrospectively. Their hearing thresholds and cVEMPs before and after injection were recorded and analyzed. **Results** The patients were followed up for 12 to 48 months. The control rate for dizziness was 92.31% (24/26). The average air-conducted hearing thresholds before and after injection were (61.80±2.79) and (64.40±2.51) dBHL respectively, and the difference was statistically insignificant ($P>0.05$). Before injection, cVEMPs were elicited in 22 cases (84.62%) with average P1 latency of (16.51±2.46) ms and N1 latency of (27.57±3.36) ms. After injection, cVEMPs were elicited in 14 cases (53.85%) with average P1 latency of (18.88±1.84) ms and N1 latency of (30.57±1.45) ms. cVEMP comparison revealed reduced elicitation rate and prolonged latencies of P1 and N1 after injection. The differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** cVEMP test can be used as a tool to evaluate the safety and effect of ITGI for MD.

Keywords: Meniere's disease; cVEMP; Gentamicin; Intratympanic injection

梅尼埃病是耳鼻咽喉科门诊中常见的眩晕疾病,其临床特点为反复发作性眩晕,多数伴有患耳听力减退、耳鸣和耳闷胀感^[1]。颞骨病理研究显示内淋巴积水是导致梅尼埃病发生的必要因素,同时与劳累、睡眠质量不佳和焦虑等因素有关^[2]。难治性梅尼埃病对保守治疗反应不佳,而迷路切除和前庭神经切断术虽疗效肯定,但手术创伤大、风险高且费用大。临床研究表明,小剂量庆大霉素鼓室内注射可有效控制眩晕发作,眩晕控制率可达到88%^[3]。目前,根据中华医学会《梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)》^[4],该病的临床分期及发作监测主要采用纯音测听评价患者的听力受损情况,但对前庭功能监测较少。研究发现早期内淋巴积水局限于耳蜗,程度严重的内淋巴积水常出现于球囊^[5],而使球囊功能受到损害^[6]。而颈性前庭诱发肌源性电位(cervical vestibular evoked myogenic potentials, cVEMP)可反映球囊-丘脑反射的完整性并通过声振动或电刺激引出^[7]。本研究应用cVEMP来观察鼓室内庆大霉素注射对球囊功能的影响,并分析球囊功能变化与鼓室内小剂量庆大霉素注射治疗梅尼埃病疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科2016年5月—2018年10月年行耳内镜下鼓室内注射庆大霉素(30 mg/mL)治疗单侧梅尼埃病患者26例,其中男19例,女7例,年龄42~68岁,平均年龄(51.21±10.47)岁。梅尼埃病的诊断符合由Barany学会、美国AAO-HNS、欧洲耳科及神经耳科学会、日本平衡研究学会和韩国平衡学会共同制订颁布的“2015版梅尼埃病诊断标准”^[1]以及中华医学会《梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)》^[4]。本研究鼓室内注射患者纳入标准为:①接受正规内科治疗至少1年,眩晕无好转;②健侧耳听力及前庭功能正常;③无中枢性神经系统疾病。

1.2 注射方法

鼓室内庆大霉素注射:用5%碳酸氢钠注射液将40 mg/mL的硫酸庆大霉素溶液稀释至30 mg/mL。患者坐位,头偏向健侧,1%丁卡因表面麻醉后,将大约0.5 mL药物通过鼓膜缓慢注射进入中耳腔。注射完嘱患者保持患耳向上侧卧位至少30 min,尽量避免吞咽动作或说话^[3]。

1.3 检查及随访

所有患者均进行病史采集、常规耳内镜检查、注射前及注射后3周分别行纯音听阈测试(pure tone audiogram, PTA)及cVEMP检查。PTA测试根据0.5, 1, 2 kHz取平均值,cVEMP检查采用丹麦尔听美公司前庭诱发肌源性电位仪(GN Chartr EP200)具体操作方法:嘱患者仰卧,头部抬高床面30°,使胸锁乳突肌保持在紧张状态,记录电极置于检查同侧的胸锁乳突肌中部,参考电极置于胸骨上部,接地电极置于前额中部上方。记录时采用短纯音刺激,强度100 dBHL,波形中出现的第一个正向波即为P1,第一个负向波即为N1,分别得到P1潜伏期、N1潜伏期。

1.4 统计学分析

运用SPSS 19.0软件进行数据统计分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经正态性检验后采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

随访12~24个月,2例患者分别于注射后3、5个月复发,行2次鼓室内注射,未诉眩晕复发。24例患者在治疗后眩晕都能得到较好控制,2例无效,根据中华医学会《梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)》^[4]对疗效评定,其中17例(65.38%)患者眩晕完全控制为A级,4例(15.38%)基本控制为B级,3例(11.54%)部分控制为C级,眩晕控制率为92.31%(24/26)。15例患者注射后出现走路不稳感,嘱患者行前庭康复后逐渐好转。

2.2 PTA和cVEMP检查

26例梅尼埃病患者中注射前患耳平均气导听阈为(61.80±2.79) dBHL,注射后3周患耳平均气导听阈为(64.40±2.51) dBHL,注射前后听力差异无统计学意义($P > 0.05$)。

所有患者行cVEMP检查,注射前4例(15.38%)未引出,22例注射前患侧P1平均潜伏期为(16.51±2.46) ms, N1平均潜伏期为(27.57±3.36) ms。注射后12例(46.15%)未引出,其他14例P1平均潜伏期为(18.88±1.84) ms, N1潜伏期为(30.57±1.45) ms。可见注射后引出率下降,P1、N1潜伏期延长。注射前后患侧P1、N1潜伏期的结果差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 鼓室内庆大霉素注射前后 cVEMP 结果 (ms, $\bar{x} \pm s$)

cVEMP	例数	P1 潜伏期	N1 潜伏期
注射前	22	16.51 ± 2.46	27.57 ± 3.36
注射后	14	18.88 ± 1.84	30.57 ± 1.45
<i>t</i>		2.506	2.702
<i>P</i>		<0.05	<0.05

3 讨论

人类球囊主要的作用是感受头部垂直方向的加速运动同时保有对声音的敏感特性。cVEMP 是在简短高强度声音刺激下于同侧处于紧张状态的胸锁乳突肌表面记录到的一种抑制性肌源性电位。它是反映球囊功能及其通路完整性的一种客观、无创的电生理检查手段,也是目前评价球囊功能的唯一手段,越来越多地被用于眩晕的诊断^[7]。Taylor 等^[8]认为 cVEMP 在梅尼埃病患者中的异常是梅尼埃病的特征之一,有利于梅尼埃病的诊断,其潜伏期、幅值出现异常或缺失取决于球囊病变程度。梅尼埃病的病理基础被认为是内淋巴积水,对梅尼埃病患者行内耳钎造影发现,早期内淋巴积水主要局限于耳蜗顶圈,随着病程的发展而累及耳蜗底圈和前庭,进一步验证内淋巴积水从耳蜗顶圈到底圈,然后累及前庭终末器官,而且前庭终末器官的内淋巴积水是梅尼埃病眩晕发生的重要因素,程度严重的积水常出现于球囊^[5,9],从这一结果中可见 cVEMP 可用于梅尼埃病的诊断。对不同分期的梅尼埃病患者的 cVEMP 结果进行分析发现在疾病的早期,虽然听力已出现损害,但球囊功能尚保持了良好的完整性,球囊损害晚于听力损害。在中重度听力受损的梅尼埃病患者中,虽然球囊通路保持了较好的完整性,但球囊功能受累显著,膜迷路积水进行性加重,球囊亦出现不可逆的功能损害^[10-11]。在本研究中,梅尼埃病患者术前平均听力为(61.80 ± 2.79) dBHL,2 例 cVEMP 未引出的患者纯音听阈分别为 72、75 dBHL,属中重度听力受损,依照梅尼埃病诊断标准分期属 4 期,球囊功能受损严重,提示疾病晚期时 cVEMP 引出率将低于早期,所以 cVEMP 对疾病的诊断及对球囊的功能状态评估提供了依据。

近年来鼓室内庆大霉素注射治疗梅尼埃病作为一种微创、简易的门诊手术治疗方案,疗效越来越得到认可。前期研究发现小剂量庆大霉素注射后眩晕控制率达到 88%,听力下降 10 dB 以上的有 16%^[12],而梅尼埃病的自然病程中也会有听力下降,直接归因于药物的比例无法精确计量。本研究

中眩晕控制达到 A、B 级的比例为 80.77%,注射前后听力差异变化无统计学意义,证明了鼓室内庆大霉素给药的有效性及其安全性。但如何确定鼓室给药的停药时间、停药标准尚缺乏研究。根据课题组前期研究发现,庆大霉素鼓室内给药后在豚鼠的内耳分布于 7 d 后达到高峰,药物在前庭毛细胞中可保持 3 周^[13],Helling 等^[14]监测庆大霉素注射后患者的 caloric 实验、甩头实验和 cVEMP,认为庆大霉素对球囊斑的损伤较椭圆囊斑和半规管严重。故我们选取注射后 3 周作为复查时间,并行 cVEMP 检查,结果显示 P1、N1 潜伏期较给药前显著延长,说明庆大霉素可以有效地抑制或破坏球囊功能,从而改善了患者的眩晕发作,证实了 cVEMP 对球囊功能检测的高敏感性。因此定期随访 cVEMP 有助于我们判断治疗效果、评估预后,以便积极调整治疗方案。

有学者认为一次性鼓室内注射小剂量庆大霉素便可得到良好的眩晕控制率^[3,12],但也有学者认为需多次注射疗效较好^[15]。临床上也发现有的患者在眩晕得到缓解一段时间后再次复发,可能与毛细胞未被破坏有关^[16-17]。本研究中有 2 例患者在术后复发,术后 cVEMP 可以引出,说明仍残存有球囊功能,有可能导致一段时间后眩晕复发。本研究样本数量较少,且随访过程中的检查数据时间点较少,今后需要多中心、大样本的研究来确定更有效且安全的剂量。

综上所述,小剂量庆大霉素鼓室内注射梅尼埃病疗效确切,使用 cVEMP 来监测患者的球囊功能可指导庆大霉素用药剂量、用药次数,对临床治疗难治性眩晕精确给药具有深远的意义。

参考文献:

- [1] Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease[J]. J Vestib Res, 2015, 25(1):1-7.
- [2] Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Meniere's disease: cause, consequence, or epiphenomenon [J]. Otol Neurotol, 2013, 34(7):1210-1214.
- [3] Zhai F, Zhang R, Zhang T, et al. Preclinical and clinical studies of unrelieved aural fullness following intratympanic gentamicin injection in patients with intractable Meniere's disease [J]. Audiol Neurootol, 2013, 18(5):297-306.
- [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] Wu Q, Dai C, Zhao M, et al. The correlation between symptoms of definite Meniere's disease and endolymphatic hydrops visual-

- ized by magnetic resonance imaging [J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(4):974-979.
- [6] Young YH, Huang TW, Cheng PW. Assessing the stage of Meniere's disease using vestibular evoked myogenic potentials [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129(8):815-818.
- [7] Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation [J]. *Neurology*, 1992, 42(8):1635-1636.
- [8] Taylor RL, Wijewardene AA, Gibson WP, et al. The vestibular evoked-potential profile of Meniere's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(6):1256-1263.
- [9] 刘维,汪芹,伍伟景. 内耳钆造影 MRI 技术的原理及临床应用进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(4):439-443.
- [10] 李斐,庄建华,陈瑛,等. 梅尼埃病不同听力分期中颈肌前庭诱发肌源性电位的差异 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(1):9-12.
- [11] van Tilburg MJ, Herrmann BS, Guinan JJ Jr, et al. Serial cVEMP testing is sensitive to disease progression in Ménière patients [J]. *Otol Neurotol*, 2016, 37(10):1614-1619.
- [12] Zhai F, Liu JP, Dai CF, et al. Evidence-based modification of intratympanic gentamicin injections in patients with intractable vertigo [J]. *Otol Neurotol*, 2010, 31(4):642-648.
- [13] Zhang R, Zhang YB, Dai CF, et al. Temporal and spatial distribution of gentamicin in the peripheral vestibular system after trans-tympanic administration in guinea pigs [J]. *Hear Res*, 2013, 298:49-59.
- [14] Helling K, Schönfeld U, Clarke AH. Treatment of Meniere's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application: effect on otolith function [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(12):2244-2250.
- [15] Marques P, Manrique-Huarte R, Perez-Fernandez N. Single intratympanic gentamicin injection in Meniere's disease: VOR change and prognostic usefulness [J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(8):1915-1920.
- [16] Bertino G, Durso D, Manfrin M, et al. Intratympanic gentamicin in monolateral Meniere's disease: our experience [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263(3):271-275.
- [17] Uchino Y, Kushihiro K. Differences between otolith and semicircular canal-activated neural circuitry in the vestibular system [J]. *Neurosci Res*, 2011, 71(4):315-327.

(收稿日期:2019-11-24)

本文引用格式:张婷,赵铨,杨悦,等.小剂量庆大霉素鼓室内注射治疗梅尼埃病对球囊功能的影响 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(2):163-166. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202002012

Cite this article as: ZHANG Ting, ZHAO Cheng, YANG Yue, et al. Effect of low-dose intratympanic gentamicin injection on saccule in patients with Meniere's disease [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2020, 26(2):163-166. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202002012

· 消息 ·

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》2020 年征订启事

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》是中华人民共和国教育部主管、中南大学及中南大学湘雅医院主办、国内外公开发行的医学学术性期刊,是中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)。本刊以耳鼻咽喉颅底外科工作者为主要读者对象,重点报道耳鼻咽喉颅底外科领域内领先的科研成果、基础理论研究及先进的临床诊疗经验。本刊设有述评、专家论坛、专家笔谈、论著、临床报道、病案报道、技术与方法、教学园地、综述等栏目。本刊为双月刊,定价20.00元,全年120.00元,全国各地邮局均可订阅,邮发代号42-171。本刊编辑部可免费为读者代办邮购。通讯地址:湖南省长沙市湘雅路87号中南大学湘雅医院《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》编辑部(湘雅医院内),邮编:410008,投稿网址: <http://www.xyosbs.com>, Email: xyent@126.com, 电话:0731-84327469;0731-84327210。欢迎踊跃投稿、积极订阅。