

鼓室给药临床实践指南

蔡沁明¹, 柴人杰², 陈钢钢³, 陈阳⁴, 冯宁宇⁵, 冷杨名¹, 刘宇鹏⁶, 陆玲⁷, 任冬冬⁸, 汪照炎⁹,
王国鹏¹⁰, 王巍¹¹, 吴学文¹², 夏明¹³, 熊浩¹⁴, 徐磊¹⁵, 张宏征¹⁶, 张杰¹⁷, 张天虹¹⁸, 赵宇¹⁹, 孙宇¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖北 武汉 430022; 2. 东南大学附属中大医院 耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 南京 210096; 3. 山西医科大学第一医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030012; 4. 空军军医大学附属西京医院 耳鼻咽喉头颈外科, 陕西 西安 710032; 5. 银川市第一人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 宁夏 银川 750004; 6. 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 200092; 7. 南京大学医学院附属鼓楼医院 耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 南京 210008; 8. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 耳鼻咽喉科, 上海 200031; 9. 上海交通大学医学院附属第九人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200011; 10. 首都医科大学附属北京友谊医院 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100050; 11. 天津市第一中心医院 耳鼻咽喉头颈外科, 天津 300110; 12. 中南大学湘雅医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410008; 13. 山东第一医科大学附属省立医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山东 济南 250021; 14. 中山大学孙逸仙纪念医院 耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510120; 15. 山东大学 山东省耳鼻喉医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山东 济南 250299; 16. 南方医科大学珠江医院 耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510282; 17. 首都医科大学附属北京儿童医院 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100045; 18. 哈尔滨医科大学附属第一医院 耳鼻咽喉头颈外科, 黑龙江 哈尔滨 150007; 19. 四川大学华西医院 耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610044)

摘要:鼓室给药是一种常见的耳科局部给药方式,指通过将药物递送入中耳,经圆窗膜或卵圆窗扩散分布到内耳从而达到治疗或诊断效果。近年来,鼓室给药技术在耳科疾病的临床应用越来越广泛,主要包括突发性聋、梅尼埃病、分泌性中耳炎和自身免疫性内耳病等疾病的诊治。目前,国内外对鼓室给药的操作规范、适应证,尤其是给药时机及治疗方案尚未有统一标准。为了促进鼓室给药技术规范化的应用,我们特组织了国内在鼓室给药领域经验丰富,有卓越建树中青年专家,基于临床经验和循证医学证据制定了鼓室给药临床实践指南。本指南从鼓室给药操作规范出发,系统总结了糖皮质激素鼓室给药、庆大霉素鼓室给药、鼓室内注射造影剂膜迷路MRI成像及其他药物鼓室给药四个方面,旨在指导并规范临床鼓室给药技术的应用。

关键词:鼓室给药;糖皮质激素;庆大霉素;钆造影;临床实践指南
中图分类号:R764

Clinical practice guidelines for intratympanic drug delivery

CAI Qinning¹, CHAI Renjie², CHEN Ganggang³, CHEN Yang⁴, FENG Ningyu⁵, LENG Yangming¹, LIU Yupeng⁶, LU Ling⁷, REN Dongdong⁸, WANG Zhaoyan⁹, WANG Guopeng¹⁰, WANG Wei¹¹, WU Xuewen¹², XIA Ming¹³, XIONG Hao¹⁴, XU Lei¹⁵, ZHANG Hongzheng¹⁶, ZHANG Jie¹⁷, ZHANG Tianhong¹⁸, ZHAO Yu¹⁹, SUN Yu¹
(1. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210096, China; 3. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China; 4. Department of Otolaryngology Head and Neck Sur-

基金项目:湖北省自然科学基金计划创新群体项目(2023AFA038);国家自然科学基金(82071058,82101231,82071059);国家重点研发计划(2021YFF0702300,2023YFE0203200);湖南省自然科学基金(2018JJ3842);上海市耳鼻疾病转化医学重点实验室开放课题基金(14DZ2260300)。
第一作者简介:蔡沁明,男,在读博士研究生。
通信作者(按拼音首字母排序,排名不分先后):柴人杰,Email:renjie@seu.edu.cn;陈钢钢,Email:chenggang@vip.163.com;陈阳,Email:chenyangxijing@qq.com;冯宁宇,Email:fengningyu@126.com;冷杨名,Email:lyangming@foxmail.com;刘宇鹏,Email:liuyupeng@xinhua.com.cn;陆玲,Email:entluling60@126.com;任冬冬,Email:dongdongren@fudan.edu.cn;孙宇,Email:sunyu@hust.edu.cn;汪照炎,Email:wzyent@163.com;王国鹏,Email:guopengent@163.com;王巍,Email:wweil106@hotmail.com;吴学文,Email:xwwu840903@hotmail.com;夏明,Email:xiamingsdu@sohu.com;熊浩,Email:xiongh7@mail.sysu.edu.cn;徐磊,Email:sdphxl@126.com;张宏征,Email:redtrue@smu.edu.cn;张杰,Email:stzhangj@263.net;张天虹,Email:zth3856@126.com;赵宇,Email:yutzhao@vip.163.com

gery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 5. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First People's Hospital of Yinchuan, Yinchuan 750004, China; 6. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 7. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 8. Department of Otorhinolaryngology, Eye and ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China; 9. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 10. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 11. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300110, China; 12. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008 China; 13. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China; 14. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China; 15. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Shandong Provincial ENT Hospital, Shandong University, Jinan 250299, China; 16. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; 17. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 18. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150007, China; 19. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610044, China)

Abstract: Intratympanic drug delivery is a commonly used method for administering topical drugs in otology. It involves directly delivering drugs into the middle ear, allowing them to diffuse to the inner ear through the round window membrane or oval window. This method is employed to achieve therapeutic or diagnostic effects. In recent years, intratympanic drug delivery has become widely utilized in the diagnosis and treatment of various otological diseases including sudden sensorineural hearing loss, Meniere's disease, secretory otitis media, and autoimmune inner ear diseases. However, there is currently no standardized protocol regarding the operation specifications, indications, timing of administration, and treatment plans for intratympanic drug delivery. In order to promote the standardization of intratympanic drug delivery, we have assembled a group of experienced and accomplished young and middle-aged domestic experts who possess extensive experience and notable achievements and formulated the clinical practice guidelines for intratympanic drug delivery based on clinical expertise and evidence-based medical researches. The guidelines primarily focus on four aspects of intratympanic drug delivery: glucocorticoids, gentamicin, intratympanic injection of contrast media, and other drugs. It provides a comprehensive and systematic summary of these aspects, with the goal of guiding and standardizing the clinical application of intratympanic drug delivery technology.

Keywords: Intratympanic drug delivery; Glucocorticoids; Gentamicin; Gadolinium-based contrast; Clinical practice guidelines

鼓室给药最早于1944年被报道用于治疗梅尼埃病^[1]。如今鼓室给药已成为一种临床常用的局部给药方式,通过直接将药物递送入中耳,经圆窗膜渗透入内耳鼓阶外淋巴液,或经卵圆窗进入前庭阶,扩散分布到内耳从而达到治疗或诊断效果^[2]。相较于全身给药,鼓室注射给药后内耳有效浓度高,可避免全身应用的不良反应^[3-4]。除应用于内耳疾病的治疗外,鼓室给药在内耳疾病钆造影的诊断及中耳疾病如分泌性中耳炎的治疗中也起到了积极的作用^[1,5-6]。鼓室给药的方式包括:鼓膜穿刺注射术、鼓膜切开置管加局部滴药、激光鼓膜造孔鼓室内灌注、经咽鼓管鼓室导入及缓释技术(微泵,可降解缓释材料)等,其优缺点不尽相同。目前,国内外对鼓

室给药的操作规范、适应证,尤其是给药时机及治疗方案尚未有统一标准。为了促进鼓室给药技术规范,我们组织了国内在鼓室给药领域经验丰富、有卓越建树的中青年专家组成《鼓室给药临床实践指南》编委会制定了本实践指南。本指南从鼓室给药操作规范出发,系统总结了糖皮质激素鼓室给药、庆大霉素鼓室给药、鼓室内注射造影剂膜迷路MRI成像及其他药物鼓室给药4个方面。

本指南基于国内外公开发表的文献,详尽检索国内外主要电子数据库,包括PubMed、Cochrane、中国知网和万方数据库,参考了临床技术规范耳鼻咽喉-头颈外科分册(2009版)^[7]、突发性聋诊断和治疗指南(2015版)^[8]、梅尼埃病诊断和治疗指南

(2017 版)^[9]、儿童分泌性中耳炎诊断和治疗指南(2021 版)^[10]、梅尼埃病治疗的国际共识(2018 版)^[11]、梅尼埃病鼓室给药共识(2022 版)^[12]、法国耳鼻喉头颈外科学会指南:梅尼埃病的诊断和治疗策略(2017 版)^[13]、日本儿童分泌性中耳炎诊断和治疗临床实践指南(2022 版)^[14]。指南沿用国内及国际通用方式对特定治疗方案的证据水平和推荐强度进行了权衡和分级(表 1)^[15]。指南按照药物分类进行分述,根据临床研究、循证证据、荟萃分析和专家建议对所有证据进行了严格评估,包括风险-获益比评估,全体组专家对临床实践指南稿进行讨论修订,最终定稿并确定了 24 项推荐意见(表 2)。随着鼓室给药基础和临床研究的深入,本指南中的建议尚待进一步完善与更新。

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台完成注册(编号:PREPARE-2024CN161)。

1 糖皮质激素鼓室给药

1.1 适应证与禁忌证

适应证:①发病 6 周以内,听力恢复不佳的突发性聋患者;②生活方式调整及规律药物治疗无效、眩晕频繁发作的梅尼埃病患者;③病程迁延或反复发作的分泌性中耳炎患者;④对系统性糖皮质激素或免疫抑制剂治疗无法耐受、无效或治疗后复发的自身免疫性内耳疾病患者。

禁忌证:①耳部急慢性炎症或特殊感染;②外耳道胆脂瘤及中耳胆脂瘤;③疑似中耳鼓室体瘤、血管瘤、颈静脉球高位并突入中鼓室者;④严重的系统性疾病无法耐受或不能配合治疗者。

1.2 给药方案

1.2.1 药物选择 临床常用于鼓室给药的糖皮质

激素主要包括地塞米松与甲泼尼龙,常用浓度分别为 5 mg/mL 与 40 mg/mL,一次注射 0.5 ~ 1.0 mL。

1.2.2 给药方法 通常采用鼓膜穿刺注射。对于需多次注射或配合困难者,可考虑置入鼓膜通气管,但会增加鼓膜穿孔不愈合的风险。

1.2.3 不同疾病给药方式 ①突发性聋:治疗时间可为 2 周内鼓室给药 4 ~ 6 次^[16]。可单独或联合系统性治疗(糖皮质激素、血液流变学治疗、营养神经、高压氧等)使用。②梅尼埃病:常用每周给药 1 ~ 2 次,连续 4 ~ 6 次^[17]。可根据眩晕控制情况按需重复给药。③分泌性中耳炎:可在鼓膜穿刺抽液后向鼓室内注射,或联合咽鼓管吹张给药治疗,或鼓膜切开置管术后局部使用糖皮质激素滴耳液^[18]。④自身免疫性内耳病:常用每 1 ~ 2 周给药 1 次,连续 8 ~ 12 次^[19-20]。

1.2.4 注射后评估 注射后患者应规律随访,评估治疗效果。复诊评估的一般内容包括鼓膜愈合情况、是否存在中耳感染以及听力水平(纯音测听、听性脑干反应等)。对于梅尼埃病患者,还需要评估患者眩晕发作情况以及前庭功能(可进行温度试验、前庭肌源性诱发电位、头脉冲试验、旋转试验等检查)。对于分泌性中耳炎患者,还需要进行声导抗、耳内镜检查等,以评估鼓膜和中耳功能。对于自身免疫性内耳疾病患者,还需要进行免疫系统检查,以评估免疫功能。

1.3 共识

1.3.1 共识一 鼓室应用糖皮质激素可作为发病 6 周以内的突发性聋患者的初始或挽救性治疗,可以单独或联合系统性治疗(糖皮质激素、血液流变学治疗、营养神经及高压氧等)使用(A 级证据, I 类推荐)。

表 1 鼓室给药临床实践指南推荐分类及证据级别

推荐分类	证据级别		
	A 级:数据来自多项 RCT 或 Meta 分析及多个人群的评估	B 级:数据来自单项 RCT 或非随机研究及有限人群的评估	C 级:专家共识意见、病例研究或诊疗标准及非常有限人群的评估
I 类:获益 > > 风险,应给予操作/治疗	操作/治疗有用/有效;多项 RCT 或 Meta 分析证据充足。	推操作/治疗有用/有效;单项 RCT 或非随机研究证据。	操作/治疗有用/有效;专家共识意见、病例研究或诊疗标准证据。
II a 类:获益 > 风险,给予操作/治疗是合理的	倾向于操作/治疗有用/有效;多项 RCT 或 Meta 分析得出的证据不一致。	倾向于操作/治疗有用/有效;单项 RCT 或非随机研究得出的证据不一致。	倾向于操作/治疗有用/有效;专家意见、病例研究或诊疗标准有分歧。
II b 类:获益 ≥ 风险,可考虑给予操作/治疗	有效性/疗效未被广泛认可;多项 RCT 或 Meta 分析得出的证据相当不一致。	有效性/疗效未被广泛认可;单项 RCT 或非随机研究得出的证据相当不一致。	有效性/疗效未被广泛认可;专家意见、病例研究或诊疗标准分歧很大。
III 类:无益或有害	操作/治疗无用/无效,甚至可能有害;多项 RCT 或 Meta 分析证据充足。	操作/治疗无用/无效,甚至可能有害;单项 RCT 或非随机研究证据。	操作/治疗无用/无效,甚至可能有害;专家的共识意见、病例研究或诊疗标准证据。

注:RCT(随机对照试验)。

2019年美国突发性聋临床实践指南认为,鼓室应用糖皮质激素可以作为病程2周以内突发性聋患者的初始治疗,其疗效和系统性应用糖皮质激素相当,尤其适用于患有全身系统性疾病、无法耐受系统性糖皮质激素治疗的患者,如消化道溃疡、控制不佳的高血压、糖尿病、活动性结核、青光眼等^[16]。2015年我国突发性聋诊断和治疗指南以及2019年美国突发性聋临床实践指南均推荐鼓室应用糖皮质激素作为初始治疗后听力未完全恢复的突发性聋患者的挽救性治疗^[16],可单独应用或联合系统性糖皮质激素、血液流变学治疗、营养神经及高压氧等^[8],常用的治疗时间窗在发病后2~6周内^[16]。治疗期间需监测听力变化,如果听力损失恢复,可提前终止治疗。

1.3.2 共识二 鼓室应用糖皮质激素可用于生活方式调整及规律药物治疗无效、眩晕频繁发作的梅尼埃病患者,可根据眩晕控制情况按需重复治疗(A级证据,Ⅰ类推荐)。

鼓室应用糖皮质激素可同时保留梅尼埃病患者的耳蜗和前庭功能。鼓室注射糖皮质激素在控制眩晕方面和鼓室注射庆大霉素的疗效相当,且可以更好保留患者的残余听力^[21]。对于初次鼓室注射地塞米松无效的患者,重复鼓室注射可进一步改善眩晕控制情况^[22-24]。鼓室注射地塞米松对继发于梅尼埃病的跌倒发作亦有疗效^[25]。2017年我国梅尼埃病诊断和治疗指南以及2019年美国梅尼埃病临床实践指南推荐鼓室注射糖皮质激素用于药物保守治疗无效的梅尼埃病患者^[9, 26]。2017年世界耳鼻咽喉科学联合会国际共识以及2022年梅尼埃病鼓室给药专家共识认为,鼓室注射糖皮质激素可作为药物治疗无效的梅尼埃病患者的二线治疗方案,尤其适用于具有实用听力者^[12]。2023年Cochrane荟萃分析认为,和安慰剂对照相比,鼓室注射地塞米松可能改善梅尼埃病患者的眩晕症状,但由于纳入的研究中样本量较少,导致证据级别偏低,仍需更大样本的低偏倚随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究来证实^[27]。

1.3.3 共识三 鼓室应用糖皮质激素可用鼓室积液明显、病程迁延或反复发作的分泌性中耳炎患者的辅助治疗(C级证据,Ⅱb类推荐)。

关于鼓室注射糖皮质激素在分泌性中耳炎中的临床研究证据有限。目前国内外分泌性中耳炎临床实践指南均针对2个月至12岁的患儿^[10, 14, 28]。我国2021年分泌性中耳炎诊断和治疗指南不推荐对12岁以下的分泌性中耳炎患儿采用鼓膜穿刺治

疗^[10],对于12岁以上分泌性中耳炎的大规模前瞻性研究较少。现有证据表明,对于病程迁延(3个月以上)或反复发作的分泌性中耳炎患者,在抽出鼓室积液的基础上进行鼓室注射糖皮质激素可有效改善患者听力并降低复发率^[6, 29-30]。但上述证据级别较低,还需要进一步高质量RCT研究加以证实。

1.3.4 共识四 鼓室应用糖皮质激素可用作系统性糖皮质激素或免疫抑制剂治疗无法耐受、无效或治疗后复发的自身免疫性内耳病患者的辅助治疗(C级证据,Ⅱb类推荐)。

关于鼓室注射糖皮质激素在自身免疫性内耳病中的临床研究证据有限。目前认为可作为全身使用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗无效、复发或者无法耐受者的二线治疗方案^[19, 31]。常采用鼓室注射甲泼尼龙(40 mg/mL),每周1次,连续给药 ≥ 8 次^[20];或地塞米松每2周鼓室注射1次,连续10~12次^[19]。治疗期间至少每月复查1次纯音听阈。但上述证据级别较低,还需要进一步高质量RCT研究加以证实。

1.3.5 共识五 特殊人群用药。

①妊娠期:鼓室应用糖皮质激素可用于妊娠期妇女(C级证据,Ⅱb类推荐)。

根据美国食品和药品管理局妊娠用药安全性分级,甲泼尼龙和地塞米松为C级(动物实验中有致畸性或能致胚胎死亡,但缺乏可靠的人群资料,或者没有进行人和动物的并行研究,本类药物只有在权衡了对孕妇的益处大于对胎儿的危害后,方可应用)。值得注意的是,地塞米松在妊娠早期的分级为D级(对人类有明确的致畸作用,但临床需要且无替代药物,孕妇用药有绝对获益,可在充分权衡利弊后使用)^[32]。

鼓室应用糖皮质激素的总剂量和全身吸收率较低。目前有限的研究证据表明,鼓室注射糖皮质激素对于罹患突发性聋的妊娠妇女安全有效,对胎儿无不良影响^[33-35]。鼓室应用糖皮质激素可作为符合上述适应证的妊娠妇女的治疗选择。

②哺乳期:鼓室应用糖皮质激素可用于哺乳期妇女(C级证据,Ⅱb类推荐)。

根据Hale哺乳药物分级,甲泼尼龙在哺乳期的危险性等级为L2(较安全),地塞米松为L3(中等安全)。糖皮质激素可由乳汁排泄。应用生理剂量或低药理剂量时,乳汁中的药物浓度很低,对新生儿一般无不良影响^[32, 36]。鼓室应用糖皮质激素的总剂量和全身吸收率较低,在哺乳期应用较为安全。

③儿童:鼓室应用糖皮质激素可用于12岁以上儿童患者。对于局麻操作配合困难者,可考虑麻醉手术中置入鼓膜通气管联合糖皮质激素滴耳液局部应用(C级证据,Ⅱb类推荐)。

鼓室注射糖皮质激素治疗通常需多次给药,且在鼓膜表面麻醉下难以达到无痛操作,故我国2021年分泌性中耳炎诊断和治疗指南不推荐对12岁以下儿童患者采用鼓膜穿刺治疗^[10]。对于符合适应证且配合困难者,可考虑置入鼓膜通气管联合糖皮质激素滴耳液局部应用。

目前关于鼓室注射糖皮质激素在儿童中的应用证据有限,大多集中于突发性聋患儿。现有证据表明,鼓室应用糖皮质激素可作为突发性聋患儿的初始治疗,亦可作为挽救性治疗用于初始治疗无效的患儿^[37-43]。近期的荟萃分析认为,相比于系统性糖皮质激素的单一用药方案,联合鼓室应用糖皮质激素的方案并不能获得更好的疗效。但由于纳入的研究中样本量较少,导致证据级别偏低,仍需更大样本的低偏倚RCT研究来证实^[44-45]。

2 庆大霉素鼓室给药

2.1 适应证与禁忌证

适应证:主要适用于单侧发病、年龄小于65岁、眩晕频繁发作且严重降低患者生活质量、保守治疗3~6个月无效的Ⅲ期及以上梅尼埃病患者。

庆大霉素鼓室给药治疗前应充分告知患者治疗后可能出现听力损失的风险(注射耳听力损失的发生率约为7%~30%),治疗后一旦出现明显听力损失,应停止继续庆大霉素鼓室给药^[9,11,13,26,46-47]。除此之外,亦可作为顽固性耳石危象/跌倒发作、听神经瘤术前康复的治疗方案之一^[48-49]。

禁忌证:有氨基糖苷类抗生素过敏史;有母系耳聋遗传家族史或线粒体遗传家族史;孕妇及哺乳期妇女;儿童;65岁以上老年人;双侧梅尼埃病或对侧前庭功能低下者;严重肝肾功能不全者;鼓膜菲薄或内陷粘连患者等。

2.2 给药方案

2.2.1 药物选择 临床常用的庆大霉素注射液原液为1 mL(4万U)或2 mL(8万U),浓度为40 mg/mL,而鼓室内注射庆大霉素的常用浓度为20、26.7、30 mg/mL 3种,注射前需先用5%碳酸氢钠注射液(pH=8.3)进行稀释(如选择浓度为20 mg/mL,庆大霉素原液与碳酸氢钠注射液的勾兑比例为1:1;

如浓度为26.7 mg/mL,该比例为2:1;如浓度为30 mg/mL,该比例为3:1)。

2.2.2 给药方法 请参阅本共识1.2。

2.2.3 注射后评估 注射后1个月患者应进行门诊随访,评估治疗效果。如眩晕控制良好,应在2年内门诊复诊至少4次(建议至少第6、12、18、24个月时各复诊1次)。复诊评估内容包括但不限于:患者眩晕发作情况、鼓膜愈合情况、纯音测听、前庭功能检查(自发眼震检查、温度试验及头脉冲试验)等。

与治疗前相比,治疗后患耳前庭功能新发损伤越明显时,提示眩晕症状控制效果可能越好^[50-52]。如眩晕控制不佳,可再次行庆大霉素鼓室给药治疗,如听力出现明显下降,则避免再次庆大霉素鼓室给药治疗。每次治疗后重复上述门诊随访及检查评估,总治疗次数≤4次。对于治疗后出现慢性头晕、平衡障碍或头动诱发头晕、眩晕的患者,应给予足量足疗程的前庭康复训练^[26]。

2.3 共识

2.3.1 共识一 在使用庆大霉素鼓室给药治疗前应先行生活方式调整及规律药物治疗(包括鼓室内注射糖皮质激素)3~6个月,无效者方可考虑使用庆大霉素鼓室给药治疗(A级证据,Ⅰ类推荐)。

生活方式调整是梅尼埃病患者症状控制的重要环节。应引导患者养成良好生活作息,保证睡眠,避免不良情绪及压力影响。同时建议其增加饮水^[53];限制食盐及味精摄入;避免咖啡因制品及烟草、乙醇摄入。在调整生活方式的同时,给予规律药物治疗,一般持续3~6个月,包括倍他司汀、利尿剂(推荐氢氯噻嗪、氨苯蝶啶等)、鼓室注射糖皮质激素等^[9,11,13,47-49,54-55]。

2.3.2 共识二 庆大霉素鼓室给药与类固醇鼓室给药治疗均为梅尼埃病的有效治疗方案,在降低眩晕发作强度和频率方面效果相当。相比庆大霉素鼓室给药而言,类固醇鼓室给药具有更好的听力保护作用。类固醇鼓室给药的优先级应高于庆大霉素鼓室给药,只有类固醇鼓室给药治疗无效的Ⅲ期及以上分期的梅尼埃病患者才可考虑行庆大霉素鼓室给药治疗(A级证据,Ⅰ类推荐)。

2023年Cochrane最新系统综述认为庆大霉素鼓室给药治疗梅尼埃病可能会改善眩晕症状,但由于研究中纳入的样本量较少,导致证据级别偏低,仍需更大样本的低偏倚RCT研究来证实^[56]。2022年最新Meta分析则认为庆大霉素鼓室给药和类固醇鼓室给药治疗在眩晕控制方面均明显优于安慰剂,

且疗效无显著差异。类固醇鼓室给药对听力的保护作用优于庆大霉素鼓室给药^[21]。类似的结论在近年的多项 RCT 研究、Meta 分析及临床指南中均得到证实^[57-59]。因此,类固醇鼓室给药的优先级应高于庆大霉素鼓室给药,出于最大程度保护听力的目的,只有类固醇鼓室给药重复治疗无效的Ⅲ期及以上分期的梅尼埃病患者才建议行庆大霉素鼓室给药治疗。

2.3.3 共识三 庆大霉素鼓室给药治疗建议优先选择低浓度/低剂量滴定法,在良好控制眩晕发作的同时可最大程度的降低听力损失风险(A 级证据, I 类推荐)。

庆大霉素鼓室给药治疗中给予庆大霉素浓度/剂量的高低及给药频次与眩晕的控制和听力损失风险均明显相关。给药浓度/剂量较高时(按照某固定频率多次给药,浓度 ≥ 40 mg/mL),眩晕的完全控制率可能更高,但也带来更高的听力损失风险($>30\%$)^[60-61]。建议临床采取滴定法(即 1 次给药后在 1~4 周内观察眩晕控制和前庭功能损毁情况,当眩晕症状不佳时再次给药,整体不超 4 次),并选择 <40 mg/mL 的浓度,可得到相对满意的眩晕控制率和较低的听力损失及慢性失衡风险($<10\%$)^[62-63]。

2.3.4 共识四 当考虑梅尼埃病合并前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)时,或梅尼埃病与 VM 难以鉴别时,不建议选择庆大霉素鼓室给药治疗(B 级证据, II a 类推荐)。

梅尼埃病和 VM 的临床症状可高度重叠。两者除眩晕之外,均可出现听力下降,耳鸣、耳闷、头痛和偏头痛等症状^[64]。梅尼埃病患者出现头痛和偏头痛症状的占比可达 43% 和 21%^[65],其中双侧梅尼埃病患者偏头痛的患病率可达 85%,且合并偏头痛的梅尼埃病患者更易发生跌倒发作^[55,66]。部分患者可同时符合梅尼埃病和 VM 的诊断标准,如梅尼埃病患者中伴有 VM 者可达 28%~35%,而 VM 患者中伴有梅尼埃病者也达 23%^[67-68]。合并 VM 的梅尼埃病患者经庆大霉素鼓室给药治疗后虽然眩晕症状亦可得到短期控制,但相比不伴 VM 的梅尼埃病患者,除易复发外,其眩晕症状控制不完全,更易出现平衡不稳和头动诱发头晕不适^[69-70]。因此,临床诊断时应充分鉴别 VM,避免漏诊和误诊。当考虑梅尼埃病合并 VM 时,或梅尼埃病与 VM 难于鉴别时,应首选可覆盖梅尼埃病和 VM 的无创性联合药物治疗,不建议首选庆大霉素鼓室给药治疗。

2.3.5 共识五 特殊人群用药。

① 孕妇及哺乳期妇女、儿童、65 岁及以上老年人禁止给予庆大霉素鼓室给药治疗(A 级证据, I 类推荐)。

庆大霉素的孕妇安全用药等级为“D”级,可通过胎盘屏障和血乳屏障进入胎儿/婴儿体内,具有肾毒性和耳毒性,因此孕妇、哺乳期妇女禁用^[71]。儿童梅尼埃病患者考虑其后续生命周期较长,发展为双侧梅尼埃病可能性更大,应禁用。65 岁及以上老人因前庭代偿能力较差,更易产生慢性头晕/失衡,严重影响生活质量,应慎用。

② 当有母系耳聋家族史时,应建议患者优先选择非庆大霉素鼓室给药治疗(A 级证据, I 类推荐)。

目前发现的氨基糖苷类药物致聋易感基因包括位于 12S rRNA 上的 *MTRNR1* 基因(A1555G 突变、C1494T、961insC 突变等)和位于 tRNA 上的 *MTTSL* 基因(A7444G、A7445G、7472insC、T7510C 和 T7511C 突变等)。如患者存在上述基因突变,ITG 治疗后可能诱发急性听力损失,且通常为双侧、中重度、不可逆性。其中 *MTTSL* 基因突变是完全外显性突变,听力损害发生率为 100%,*MTRNR1* 基因突变的外显率从 37%~87%。当有母系耳聋家族史时,应建议患者优先选择非庆大霉素鼓室给药治疗。当其他常规治疗方法效果不佳时,有条件的患者可以先行耳聋基因筛查,排除线粒体 DNA 突变后再考虑行庆大霉素鼓室给药治疗,避免发生“一针致聋”^[72]。

3 鼓室内注射造影剂膜迷路 MRI 成像

3.1 适应证和禁忌证

适应证:①临床确诊膜迷路积水相关疾病,如梅尼埃病、迟发性膜迷路积水、反复发作的急性低频型感音神经性听力下降,需进一步明确病变程度和范围。疾病的急性期和稳定期均适用。②有内耳症状,但无法通过病史和其他检查确诊。③需要评估膜迷路积水疾病的治疗效果。

禁忌证:膜迷路积水 MRI 造影的禁忌证与一般 MRI 检查的禁忌证相同,包括对造影剂过敏、过度肥胖、幽闭恐惧症等情况。静脉注射造影剂与鼓室内注射造影剂的禁忌证不同:前者禁用于造影剂过敏、慢性肾病和急性肾损伤患者,而后者(低剂量)则无此限制。对于患有慢性中耳炎、分泌性中耳炎、鼓膜穿孔以及曾接受中耳手术的患者,推荐使用静脉注

射造影剂^[3, 73-75]。

3.2 检查方案

3.2.1 造影剂及MRI序列的选择 目前在临床上使用的造影剂包括钆酸葡甲胺、钆布醇、钆苯酸葡胺、钆喷酸葡胺和钆二胺。除了钆酸葡甲胺之外,文献报道其他造影剂的静脉注射和鼓室内注射两种方式都是安全可行的。推荐的MRI造影常规序列包括3-dimensional real inversion recovery (3D-real IR)序列和3-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (3D-FLAIR)序列。

3.2.2 给药方法 通常情况下,鼓室注射所用对比剂为钆对比剂原液与生理盐水按照1:7容积比稀释的钆对比剂稀释液,注射方法同鼓室内注射糖皮质激素,注射结束后建议患者将头部转向对侧45°,并保持这个姿势30 min,尽量避免吞咽动作。鼓室内注射后24 h可以进行MRI检查^[76-79]。

3.3 共识

3.3.1 共识一 耳蜗区域膜迷路积水分级推荐使用基于Reissner膜位置的三分法(B级证据,Ⅱb类推荐)。

目前的造影技术仍然存在无法定量评估耳蜗积水的局限性,因为耳蜗的空间结构过于精细,而现有的影像技术分辨率不足。因此,耳蜗膜迷路积水等级的三分法最为实用^[80],具体评估方法如下,①无积水:Reissner膜位于前庭阶与鼓阶之间,处于原位;②轻度积水:Reissner膜轻度移位,但未超过前庭阶;③重度积水:中阶的面积超越前庭阶。

3.3.2 共识二 前庭区域膜迷路积水分级推荐使用基于椭圆囊和球囊不同积水程度的四分法(B级证据,Ⅱb类推荐)。

最广泛应用于临床的是基于前庭膜迷路面积的前庭积水的三分法,这一分级方法简单实用,但它的不足之处在于无法分辨评估椭圆囊和球囊^[9]。在这一分级基础上,结合了梅尼埃病患者前庭膜迷路积水的病理学特点,提出了前庭积水的四分法,根据椭圆囊和球囊不同积水程度进行划分。这个分级方法充分考虑了梅尼埃病患者膜迷路积水的病理学特征以及临床上的便捷性,因此具有较高的参考价值^[81-82]。具体评估方法如下:①无积水:球囊与椭圆囊均可见,且总面积小于前庭面积的1/2。②Ⅰ°积水:球囊面积与椭圆囊面积相等。③Ⅱ°积水:球囊与椭圆囊融合,但外淋巴液边界仍可见。④Ⅲ°积水:无法分辨外淋巴液边界。

3.3.3 共识三 半规管区域膜迷路积水分级推荐

使用2D容积分级法(C级证据,Ⅲ类推荐)。

考虑到各级单位开展并方便应用,推荐使用2D容积分级方法评价半规管积水^[83],具体评估方法如下:①无积水。外半规管壶腹处积水面积小于1/3。②Ⅰ°积水。外半规管壶腹处积水面积大于1/3。③Ⅱ°积水。外半规管壶腹处积水面积大于1/3,且部分半规管管腔显影变窄。④Ⅲ°积水。半规管管腔不显影。

4 其他药物鼓室给药

由于鼓室给药的优势,临床上也进行了大量经鼓室给药的探索,包括胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、利多卡因等,显示出潜在的疗效。

4.1 共识一

IGF-1可用于难治性突发性聋的治疗(A级证据,Ⅰ类推荐)。

IGF-1是一种重要的神经内分泌调控因子,在耳蜗的发育和维持中起着至关重要的作用。IGF-1鼓室给药目前多以水凝胶为药物载体,在经鼓膜切开后置于中耳圆窗龛内,用于治疗难治性突发性聋患者。一项前瞻性单臂临床试验表明,IGF-1鼓室给药与高压氧治疗相比,具有更好的疗效^[84]。此后的RCT结果也表明,与类固醇鼓室给药治疗相比,IGF-1鼓室给药在难治性突发性聋治疗中的安全性和有效性类似或更佳^[4, 85-86]。IGF-1鼓室给药对听力恢复的积极作用及其良好的安全性提示了其在突发性聋的挽救性治疗中的应用价值。

4.2 共识二

利多卡因可用于梅尼埃病的症状缓解,相较于庆大霉素鼓室给药听力下降的风险更低(C级证据,Ⅱb类推荐)。

利多卡因是一种酰胺类局部麻醉剂,部分回顾性研究报道了利多卡因鼓室给药在梅尼埃病治疗中的作用,总体证据质量偏低^[87-88]。利多卡因鼓室给药能够有效缓解梅尼埃病的症状,且不影响其他药物治疗的疗效,但其长期疗效尚未得到证实。利多卡因鼓室给药可能会在低频范围内引起短暂性(数小时或数日)轻微突发性聋,但与庆大霉素鼓室给药相比,听力损失的风险更低^[89]。此外,近年Cochrane中2项RCT表明利多卡因联合地塞米松鼓室给药能够有效缓解主观性特发性耳鸣的症状,但研究中纳入样本量较少^[90-92]。

4.3 共识三

其他药物经鼓室给药在治疗中耳及内耳疾病中显示出潜在的疗效。

盐酸氨溴索、更昔洛韦等其他药物在内耳及中耳疾病治疗中已显示出潜在的疗效^[93-94]。盐酸氨溴索鼓室给药可直接作用于中耳黏膜,更有利于积液排出,并改善中耳通气功能和预后^[95] (A 级证据, I 类推荐)。部分学者认为梅尼埃病是多神经节炎的一部分,其症状是由内耳道内嗜神经病毒的重新激活引

起的,因此推测鼓室内应用抗病毒药物可能是一种有效的治疗方法,目前已开展更昔洛韦鼓室给药治疗梅尼埃病的相关临床研究^[94] (B 级证据,Ⅲ类推荐)。

5 小结

鼓室给药在治疗中耳及内耳疾病中显示出潜在的疗效,鼓室给药临床实践指南总结见表 2,期待更多药物及新型制剂包括基因治疗的应用。

表 2 鼓室给药临床应用主要推荐意见

主要推荐意见		证据水平	推荐级别
临床地位与使用时机			
糖皮质激素鼓室给药			
鼓室应用糖皮质激素可作为发病 6 周以内的突发性聋患者的初始或挽救性治疗,可以单独或联合系统性治疗(糖皮质激素、血液流变学治疗、营养神经、高压氧等)使用。		A	I
鼓室应用糖皮质激素可用于经生活方式调整及规律药物治疗无效、眩晕频繁发作的梅尼埃病患者,可根据眩晕控制情况按需重复治疗。		A	I
鼓室应用糖皮质激素可用作鼓室积液明显、病程迁延或反复发作的分泌性中耳炎患者的辅助治疗。		C	Ⅱ b
鼓室应用糖皮质激素可用作系统性糖皮质激素或免疫抑制剂治疗无法耐受、无效或治疗后复发的自身免疫性内耳病患者的辅助治疗。		C	Ⅱ b
庆大霉素鼓室给药			
在使用庆大霉素鼓室给药治疗前应先行生活方式调整及规律药物治疗(包括鼓室内注射糖皮质激素)3~6 个月,无效者方可考虑使用庆大霉素鼓室给药治疗。		A	I
庆大霉素鼓室给药与类固醇鼓室给药治疗均为梅尼埃病的有效治疗方法,在降低眩晕发作强度和频率方面效果相当。相比庆大霉素鼓室给药而言,类固醇鼓室给药具有更好的听力保护作用。类固醇鼓室给药的优先级应高于庆大霉素鼓室给药,只有类固醇鼓室给药治疗无效的Ⅲ期及以上分期的梅尼埃病患者才可考虑行庆大霉素鼓室给药治疗。		A	I
庆大霉素鼓室给药治疗建议优先选择低浓度/低剂量滴定法,在良好控制眩晕发作的同时可最大程度的降低听力损失风险。		A	I
当考虑梅尼埃病合并 VM 时,或梅尼埃病与 VM 难以鉴别时,不建议选择庆大霉素鼓室给药治疗。		B	Ⅱ a
鼓室内注射造影剂膜迷路 MRI 造影			
耳蜗区域膜迷路积水分级推荐使用基于 Reissner 膜位置的三分法。		B	Ⅱ b
前庭区域膜迷路积水分级推荐使用基于椭圆囊和球囊不同积水程度的四分法。		B	Ⅱ b
半规管区域膜迷路积水分级推荐使用 2D 容积分级法。		C	Ⅲ
其他药物鼓室给药			
胰岛素样生长因子可用于难治性突发性聋的治疗。		A	I
盐酸氨溴索鼓室给药可直接作用于中耳黏膜,更有利于积液排出,并改善中耳通气功能和预后。		A	I
更昔洛韦鼓室给药可以用于梅尼埃病的治疗。		B	Ⅲ
利多卡因可用于梅尼埃病的症状缓解,相较于庆大霉素鼓室给药听力下降的风险更低。		C	Ⅱ b
给药方案			
糖皮质激素鼓室给药			
突发性聋:常用 2 周内鼓室给药 4~6 次。可单独或联合系统性治疗(糖皮质激素、血液流变学治疗、营养神经、高压氧等)使用。		A	I
梅尼埃病:常用每周给药 1~2 次,连续 4~6 次。可根据眩晕控制情况按需重复给药。		A	I
分泌性中耳炎:可在鼓膜穿刺抽液后向鼓室内注射,或联合咽鼓管吹张给药治疗,或鼓膜切开置管术后局部使用糖皮质激素滴耳液。		C	Ⅱ b
自身免疫性内耳病:常用每 1~2 周给药 1 次,连续 8~12 次。		C	Ⅱ b
特殊人群用药			
糖皮质激素鼓室给药			
妊娠期:鼓室应用糖皮质激素可用于妊娠期妇女。		C	Ⅱ b
哺乳期:鼓室应用糖皮质激素可用于哺乳期妇女。		C	Ⅱ b
儿童:鼓室应用糖皮质激素可用于 12 岁以上儿童患者。对于局麻操作配合困难者,可考虑麻醉手术中置入鼓膜通气管联合糖皮质激素滴耳液局部应用。		C	Ⅱ b
庆大霉素鼓室给药			
孕妇及哺乳期妇女、儿童、65 岁及以上老年人禁止给予庆大霉素鼓室给药治疗。		A	I
当有母系耳聋家族史时,应建议患者优先选择非庆大霉素鼓室给药治疗。		A	I

注:VM(前庭性偏头痛)。

执笔专家(按拼音首字母排序,排名不分先后):蔡沁明,陈钢钢,冷杨名,刘宇鹏,孙宇。

参考文献:

- [1] Trowbridge BC. Injection of the tympanum for chronic conductive deafness and associated tinnitus aurium: a preliminary report on the use of ethylmorphine hydrochloride [J]. Arch Otolaryngol, 1944,39(6):523-526.
- [2] Magdy M, Elmowafy E, El-Assal MIA, et al. Engineered triamcinolone acetonide loaded glycosomes as a novel ear delivery system for the treatment of otitis media[J]. Int J Pharm,2022, 628: 122276.
- [3] Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2000,122(4):521-528.
- [4] Nakagawa T, Yamamoto M, Kumakawa K, et al. Prognostic impact of salvage treatment on hearing recovery in patients with sudden sensorineural hearing loss refractory to systemic corticosteroids: A retrospective observational study[J]. Auris Nasus Larynx, 2016, 43(5): 489-494.
- [5] Mirian C, Ovesen T. Intratympanic vs systemic corticosteroids in first-line treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg,2020,146(5): 421-428.
- [6] Yang F, Zhao Y, An P, et al. Longitudinal results of intratympanic injection of budesonide for otitis media with effusion in children over 12 years and adults[J]. Otol Neurotol,2014, 35(4): 629-634.
- [7] 中华医学会. 临床技术操作规范—耳鼻咽喉—头颈外科分册 [M]. 北京:人民军医出版社,2009.
- [8] 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,中华耳鼻咽喉头颈外科杂志. 突发性聋诊断和治疗指南(2015)[J]. 2015, 50(6): 443-446.
- [9] 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.
- [10] 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小儿学组. 儿童分泌性中耳炎诊断和治疗指南(2021)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(6): 556-567.
- [11] Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, et al. International consensus (ICON) on treatment of Meniere's disease[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2018, 135(1S): S29-S32.
- [12] Li S, Pyykkö I, Zhang Q, et al. Consensus on intratympanic drug delivery for Meniere's disease [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022, 279(8): 3795-3799.
- [13] Nevoux J, Franco-Vidal V, Bouccara D, et al. Diagnostic and therapeutic strategy in Meniere's disease. Guidelines of the French Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Society (SFORL)[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis,2017, 134(6): 441-444.
- [14] Hidaka H, Ito M, Ikeda R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of otitis media with effusion (OME) in children in Japan-2022 update[J]. Auris Nasus Larynx, 2023, 50(5): 655-699.
- [15] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2018, 39(33): 3021-3104.
- [16] Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss (update) [J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2019, 161(1_suppl):S1-S45.
- [17] Patel M. Intratympanic corticosteroids in Ménière's disease: A mini-review[J]. J Otol, 2017,12(3):117-124.
- [18] Amer HS, El-Anwar MW, Elfeky AE. The efficacy of adjuvant intratympanic steroid treatment for otitis media with effusion in children[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2016, 20(3): 244-247.
- [19] Breslin NK, Varadarajan VV, Sobel ES, et al. Autoimmune inner ear disease: A systematic review of management [J]. Laryngoscope Investig Otolaryngol,2020,5(6):1217-1226.
- [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] Hao W, Yu H, Li H. Effects of intratympanic gentamicin and intratympanic glucocorticoids in Ménière's disease: a network meta-analysis[J]. J Neurol,2022,269(1): 72-86.
- [22] Leng Y, Liu B, Zhou R, et al. Repeated courses of intratympanic dexamethasone injection are effective for intractable Ménière's disease[J]. Acta Otolaryngol,2017,137(2): 154-160.
- [23] McRackan TR, Best J, Pearce EC, et al. Intratympanic dexamethasone as a symptomatic treatment for Ménière's disease[J]. Otol Neurotol,2014,35(9):1638-1640.
- [24] Boleas-Aguirre MS, Lin FR, Della Santina CC, et al. Longitudinal results with intratympanic dexamethasone in the treatment of Ménière's disease[J]. Otol Neurotol, 2008,29(1): 33-38.
- [25] Liu B, Leng Y, Zhou R, et al. Intratympanic steroids injection is effective for the treatment of drop attacks with Ménière's disease and delayed endolymphatic hydrops: A retrospective study [J]. Medicine (Baltimore),2016,95(52):e5767.
- [26] Basura GJ, Adams ME, Monfared A, et al. Clinical practice guideline: Ménière's disease[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2020,162(2_suppl):S1-S55.
- [27] Webster KE, Lee A, Galbraith K, et al. Intratympanic corticosteroids for Ménière's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023,2(2):CD015245.
- [28] Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion executive summary (update) [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2016,154(2):201-214.
- [29] Măru C, Cozma S, Cobzeanu B, et al. Serous otitis media: Clinical and therapeutic considerations, including dexamethasone (C(22)H(29)FO(5)) intratympanic injection[J]. Exp Ther Med, 2022,23(2):125.
- [30] Paksoy M, Altin G, Eken M, et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone in otitis media with effusion resistant to conventional therapy[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 65 (Suppl 3): 461-467.
- [31] Sakano H, Harris JP. Emerging options in immune-mediated hear-

- ing loss[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2019, 4(1): 102 – 108.
- [32] 吴华, 章友康. 妊娠及哺乳期女性糖皮质激素和免疫抑制剂的合理应用[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2018, 7(6): 241 – 244.
- [33] Qian Y, Kang H, Hu G, et al. Sudden sensorineural hearing loss during pregnancy: etiology, treatment, and outcome[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(2): 300060521990983.
- [34] Xu M, Jiang Q, Tang H. Sudden sensorineural hearing loss during pregnancy: clinical characteristics, management and outcome[J]. *Acta Otolaryngol*, 2019, 139(1): 38 – 41.
- [35] Xie S, Wu X. Clinical management and progress in sudden sensorineural hearing loss during pregnancy[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(2): 300060519870718.
- [36] 孟菲. 哺乳期哮喘的用药及安全性[J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(15): 120 – 121.
- [37] Carré F, Blanchard M, Achard S, et al. Pediatric sudden sensorineural hearing loss: Experience in a pediatric ENT emergency care center[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 135: 110067.
- [38] Dedhia K, Chi DH. Pediatric sudden sensorineural hearing loss: Etiology, diagnosis and treatment in 20 children[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 88: 208 – 212.
- [39] 钱怡, 钟时勋, 胡国华, 等. 少年儿童突发性聋的治疗及预后分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2017, 15(5): 531 – 538.
- [40] Qian Y, Zhong S, Hu G, et al. Sudden sensorineural hearing loss in children: A report of 75 cases[J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(8): 1018 – 1024.
- [41] Pitaro J, Bechor-Fellner A, Gavriel H, et al. Sudden sensorineural hearing loss in children: Etiology, management, and outcome[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 82: 34 – 37.
- [42] Övet G, Alataş N, Güzelkara F. Sudden pediatric hearing loss: Comparing the results of combined treatment (Intratympanic dexamethasone and systemic steroids) with systemic steroid treatment alone[J]. *Otol Neurotol*, 2016, 37(6): 742 – 747.
- [43] Tarshish Y, Leschinski A, Kenna M. Pediatric sudden sensorineural hearing loss: diagnosed causes and response to intervention[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77(4): 553 – 559.
- [44] Franz L, Gallo C, Marioni G, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in children: A systematic review and meta-analysis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 165(2): 244 – 254.
- [45] Wood JW, Shaffer AD, Kitsko D, et al. Sudden sensorineural hearing loss in children-management and outcomes: A meta-analysis[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(2): 425 – 434.
- [46] Magnan J, Özgürin ON, Trabalzini F, et al. European position statement on diagnosis, and treatment of Meniere's disease[J]. *J Int Adv Otol*, 2018, 14(2): 317 – 321.
- [47] Iwasaki S, Shojaku H, Murofushi T, et al. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2021, 48(1): 15 – 22.
- [48] Potdar T, Kontorinis G. Pre-habilitation with intratympanic gentamicin in vestibular schwannomas: a systematic review[J]. *J Laryngol Otol*, 2023, 137(9): 985 – 991.
- [49] Viana LM, Bahmad F, Rauch SD. Intratympanic gentamicin as a treatment for drop attacks in patients with Meniere's disease[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(9): 2151 – 2154.
- [50] Faizal B, Rajan A. Low dose intratympanic gentamicin in Ménière's disease[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 74(Suppl 1): 320 – 325.
- [51] Okuda H, Aoki M, Ogawa B, et al. Differences in responsiveness of intratympanic steroid injection for intractable vertigo in Ménière's disease[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(6): 103141.
- [52] Lee JY, Kim MB. Change of VOR gain and pure-tone threshold after single low-dose intratympanic gentamicin injection in Ménière's disease[J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(4): 314 – 318.
- [53] Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, et al. Water may cure patients with Meniere disease[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(8): 1455 – 1460.
- [54] Oğuz E, Cebeci A, Geçici CR. The relationship between nutrition and Ménière's disease[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2021, 48(5): 803 – 808.
- [55] Crowson MG, Patki A, Tucci DL. A systematic review of diuretics in the medical management of Ménière's disease[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154(5): 824 – 834.
- [56] Webster KE, Galbraith K, Lee A, et al. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 2(2): CD015246.
- [57] 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(10061): 2753 – 2762.
- [58] Lee SY, Kim YS, Jeong B, et al. Intratympanic steroid versus gentamicin for treatment of refractory Meniere's disease: A meta-analysis[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(6): 103086.
- [59] Yaz F, Ziylen F, Smeeing DPJ, et al. Intratympanic treatment in Meniere's disease, efficacy of aminoglycosides versus corticosteroids in comparison studies: A systematic review[J]. *Otol Neurotol*, 2020, 41(1): 1 – 10.
- [60] Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, et al. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: a meta-analysis[J]. *Otol Neurotol*, 2004, 25(4): 544 – 552.
- [61] Vlastarakos PV, Iacovou E, Nikolopoulos TP. Is gentamycin delivery via sustained-release vehicles a safe and effective treatment for refractory Meniere's disease? A critical analysis of published interventional studies[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(3): 1309 – 1315.
- [62] Gode S, Celebisoy N, Akyuz A, et al. Single-shot, low-dose intratympanic gentamicin in Ménière's disease: role of vestibular-evoked myogenic potentials and caloric test in the prediction of outcome[J]. *Am J Otolaryngol*, 2011, 32(5): 412 – 416.
- [63] Stokroos R, Kingma H. Selective vestibular ablation by intratympanic gentamicin in patients with unilateral active Ménière's disease: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial[J]. *Acta Otolaryngol*, 2004, 124(2): 172 – 175.
- [64] Beh SC, Masrour S, Smith SV, et al. The spectrum of vestibular migraine: Clinical features, triggers, and examination findings[J]. *Headache*, 2019, 59(5): 727 – 740.
- [65] Pyykkö I, Manchaiah V, Färkkilä M, et al. Association between

- Ménière's disease and vestibular migraine[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(5): 724–733.
- [66] Kutlubaev MA, Xu Y, Manchaiah V, et al. Vestibular drop attacks in Ménière's disease: A systematic review and meta-analysis of frequency, correlates and consequences[J]. *J Vestib Res*, 2022, 32(2): 171–182.
- [67] Neff BA, Staab JP, Eggers SD, et al. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine, and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine[J]. *Otol Neurotol*, 2012, 33(7): 1235–1344.
- [68] Shin CH, Kim Y, Yoo MH, et al. Management of Ménière's disease: How does the coexistence of vestibular migraine affect outcomes? [J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(5): 666–673.
- [69] Liu YF, Renk E, Rauch SD, et al. Efficacy of intratympanic gentamicin in Ménière's disease with and without migraine[J]. *Otol Neurotol*, 2017, 38(7): 1005–1009.
- [70] Ghavami Y, Haidar YM, Moshtaghi O, et al. Evaluating quality of life in patients with Meniere's disease treated as migraine[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2018, 127(12): 877–887.
- [71] 金志魁, 全松, 刘世霆, 等. 庆大霉素对胎儿肾脏的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 1992, 27(3): 157–158.
- [72] 戴朴, 袁永一. 耳聋基因诊断与遗传咨询[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [73] Fukushima M, Akahani S, Inohara H, et al. Stability of endolymphatic hydrops in Ménière disease shown by 3-tesla magnetic resonance imaging during and after vertigo attacks[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 145(6): 583–585.
- [74] Higashi-Shingai K, Imai T, Okumura T, et al. Change in endolymphatic hydrops 2 years after endolymphatic sac surgery evaluated by MRI[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(3): 335–345.
- [75] Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: What the radiologist needs to know[J]. *Radiographics*, 2015, 35(6): 1738–1750.
- [76] Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(3): 415–520.
- [77] Gürkov R, Holzer M. Intratympanale applikation von Medikamenten[J]. *HNO Nachrichten*, 2020, 50(5): 42–45.
- [78] Wesseler A, óvári A, Javorkova A, et al. Diagnostic value of the magnetic resonance imaging with intratympanic gadolinium administration (IT-Gd MRI) versus audio-vestibular tests in Ménière's disease: IT-Gd MRI makes the difference[J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(3): e225–e232.
- [79] Pykkö I, Zou J, Gürkov R, et al. Imaging of temporal bone[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2019, 82: 12–31.
- [80] Nakashima T, Naganawa S, Pykkö I, et al. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2009, (560): 5–8.
- [81] Attyé A, Eliezer M, Boudiaf N, et al. MRI of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: a case-controlled study with a simplified classification based on saccular morphology[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(8): 3138–3146.
- [82] Bernaerts A, Vanspauwen R, Blaivie C, et al. The value of four stage vestibular hydrops grading and asymmetric perilymphatic enhancement in the diagnosis of Ménière's disease on MRI[J]. *Neuroradiology*, 2019, 61(4): 421–429.
- [83] He B, Zhang F, Zheng H, et al. The correlation of a 2D volume-referencing endolymphatic-hydrops grading system with extra-tympanic electrocochleography in patients with definite Ménière's disease[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 595038.
- [84] Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, et al. Topical insulin-like growth factor I treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial[J]. *BMC Med*, 2010, 8: 76.
- [85] Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, et al. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-I therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment [J]. *BMC Med*, 2014, 12: 219.
- [86] Nakagawa T, Ogino-Nishimura E, Hiraumi H, et al. Audiometric outcomes of topical IGF1 treatment for sudden deafness refractory to systemic steroids[J]. *Otol Neurotol*, 2012, 33(6): 941–946.
- [87] Bertlich M, Ihler F, Spiegel JL, et al. Intratympanic administration of lidocaine in the management of Meniere's Disease[J]. *Acta Otolaryngol*, 2021, 141(3): 209–215.
- [88] Adunka O, Moustaklis E, Weber A, et al. Labyrinth anesthesia—a forgotten but practical treatment option in Ménière's disease[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2003, 65(2): 84–90.
- [89] Szabados E, Nagymajtényi E, Ribári O, et al. Effect of transtympanally applied lidocaine on the cochleovestibular function[J]. *Acta Chir Hung*, 1986, 27(1): 3–11.
- [90] Elzayat S, El-Sherif H, Hegazy H, et al. Tinnitus: Evaluation of intratympanic injection of combined lidocaine and corticosteroids [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2016, 78(3): 159–166.
- [91] Elzayat S, Ragab S, Eisa M, et al. Evaluation of adding lidocaine to dexamethasone in the intra-tympanic injection for management of tinnitus: A prospective, randomized, controlled double-blinded trial[J]. *Int Tinnitus J*, 2018, 22(1): 54–59.
- [92] 李辉, 李明, 张剑宁, 等. 利多卡因不同给药途径辅助治疗耳鸣疗效的 Meta 分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(2): 101–105.
- [93] Syed MI, Ilan O, Nassar J, et al. Intratympanic therapy in Meniere's syndrome or disease: up to date evidence for clinical practice[J]. *Clin Otolaryngol*, 2015, 40(6): 682–690.
- [94] Guyot JP, Maire R, Delaspre O. Intratympanic application of an antiviral agent for the treatment of Ménière's disease[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2008, 70(1): 21–27.
- [95] Okunlola A, Odeniyi MA, Arhewoh MI. Microsphere formulations of ambroxol hydrochloride: influence of Okra (*Abelmoschus esculentus*) mucilage as a sustained release polymer[J]. *Prog Biomater*, 2020, 9(1–2): 65–80.

(收稿日期: 2023–10–27)

本文引用格式:蔡沁明, 柴人杰, 陈钢钢, 等. 鼓室给药临床实践指南[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(1): 1–11. DOI: 10.11798/j. issn. 1007–1520. 202423362

Cite this article as: CAI Qinming, CHAI Renjie, CHEN Ganggang, et al. Clinical practice guidelines for intratympanic drug delivery[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(1): 1–11. DOI: 10.11798/j. issn. 1007–1520. 202423362