

耳前耳后注射地塞米松及庆大霉素治疗梅尼埃病的疗效观察^{*}

王智勇¹, 苏丽娟², 唐 强¹, 禹 林¹, 蒋中莉¹, 熊玉林¹, 姜浩平¹, 莫明明¹ (重庆市合川区人民医院:

1. 耳鼻咽喉头颈外科; 2. 门诊部 401520)

【摘要】 目的 观察耳前耳后注射地塞米松、庆大霉素治疗梅尼埃病(MD)的临床疗效。**方法** 选取 2011 年 6 月至 2014 年 1 月该院就诊的 MD 患者 96 例, 根据随机原则将患者分为 3 组: 地塞米松组(DX 组)、庆大霉素组(GM 组)、生理盐水组(NS 组)。按试验设计采用地塞米松、庆大霉素分别耳前、耳后各注射 0.5 mL, 每周 1 次, 共给药 4 次, 按时观察听功能, 前庭功能变化情况以及活动能力的控制情况。**结果** 治疗 18 个月, DX 组眩晕控制率 72.73%, GM 组眩晕控制率 75.86%, NS 组眩晕控制率 12.12%, DX 组与 NS 组、GM 组与 NS 组眩晕控制率比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$), DX 组、GM 组对眩晕控制均有效; DX 组听力改善率 39.39%, GM 组听力改善率 6.89%, NS 组听力改善率 9.09%, DX 组与 GM、NS 组比较, 听力改善差异有统计学意义($P < 0.01$), DX 组对听力改善有效; DX 组活动能力改善率 75.76%, GM 组活动能力改善率 72.41%, NS 组活动能力改善率 15.15%, DX 组与 NS 组、GM 组与 NS 组活动能力控制率比较差异有统计学意义($P < 0.01$), DX 组、GM 组对活动能力控制均有效。**结论** 经耳前耳后分别注射地塞米松、庆大霉素是一条治疗 MD 简单安全有效的新途径。

【关键词】 梅尼埃病; 地塞米松; 庆大霉素; 耳前注射; 耳后注射

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)16-2320-03

Observation on effect of prootic and opisthotic injection of dexamethasone and gentamicin for treating meniere disease^{*}

WANG Zhi-yong¹, SU Li-juan², TANG Qiang¹, YU Lin¹, JIANG Zhong-li¹, XIONG YU-lin¹, JIANG Hao-ping¹, MO Ming-ming¹ (1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery; 2. Outpatient department, Hechuan District People's Hospital, Chongqing 401520, China)

【Abstract】 Objective To observe the clinical curative effect of prootic and opisthotic injection of dexamethasone and gentamicin for treating Meniere disease (MD). **Methods** 96 patients with MD in our hospital from June 2011 to January 2014 were selected and randomly divided into the dexamethasone group (DX group), gentamycin group (GM group) and the normal saline group (NS group). According to the experimental design, gentamycin 0.5 mL and dexamethasone 0.5 mL were given by prootic and opisthotic injection, once per week, totally 4 times. The hearing function, vestibular function and control situation of mobility capacity were regularly observed. **Results** After 18-month treatment, the vertigo control rate was 72.73% in the DX group, 75.86% in the GM group and 12.12% in the NS group, the differences between the DX group and the NS group and between the GM group and the NS group had statistical significance ($P < 0.01$), the vertigo control in the DX group and the GM group were proved to be effective; the improvement rate of hearing function was 39.39% in the DX group, 6.89% in the GM group and 9.09% in the NS group, the difference between the DX group and the GM group had statistical significance ($P < 0.01$); the improvement rate of mobility capacity was 75.76% in the DX group, 72.41% in the GM group and 15.15% in the NS group, the differences between the DX group and the NS group and between the GM group and the NS group had statistical significance ($P < 0.01$), the mobility capacity was effectively controlled in the DX group and the GM group. **Conclusion** Prootic and opisthotic injection of dexamethasone and gentamicin for treating MD is a simple, safe and effective new path for treating MD.

【Key words】 meniere disease; dexamethasone; gentamicin; prootic injection; opisthotic injection

梅尼埃病(MD)是一种特发性膜迷路积水的内耳病, 表现为反复发作的旋转性眩晕, 波动性感音神经性听力损失, 耳鸣和(或)耳闷胀感^[1]。近几十年来, 经鼓室注射给药治疗梅尼埃病取得了一定的疗效, 但有造成鼓膜穿孔、中耳炎、迷路炎、听力下降等并发症的风险, 头部位置和咽鼓管的开放等还会影响药物进入内耳的量。国内杨晓琦等^[2]研究发现耳后给药可以让药物有效地充分地进入内耳。近 3 年来, 本院采用通过耳前、耳后分别注射地塞米松和庆大霉素来治疗 MD, 取得了良

好的效果, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 6 月至 2014 年 1 月本院就诊的, 根据 2006 年贵阳会议制定的“梅尼埃病的诊断依据和疗效评估”标准诊断为 MD、病史半年以上、常规药物治疗 6 个月以上无效、排除其他病因引起的眩晕患者 96 例。治疗前均予以纯音听阈和听性脑干诱发电位测试, 证实患耳听阈在 40 dB HL 以上、健耳听阈在 30 dB HL 以内、声导抗检查排除中耳疾

^{*} 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(2013-2-231)。

作者简介: 王智勇, 男, 副主任医师, 本科, 主要从事耳鼻咽喉头颈外科方面的研究。

患,治疗时均停止所有常规药物治疗。入组患者签订“自愿接受了解用药情况的知情同意书”,随机分为 3 组:地塞米松组(DX 组)、庆大霉素组(GM 组)和对照组(NS 组)。DX 组 33 例,其中男 17 例,女 16 例,年龄 26~61 岁,平均(41.3±0.7)岁,病程 1~11 年;GM 组 30 例,其中男 13 例,女 17 例,年龄 29~63 岁,平均(43.6±0.9)岁,病程 1~13 年;NS 组 33 例,其中男 15 例,女 18 例,年龄 27~62 岁,平均(41.9±1.1)岁,病程 1~12 年。3 组间病例数、体质量、性别、年龄等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 注射部位及方法 耳前注射选择耳屏上切迹之前方、下颌髁状突上方凹陷处注射;耳后注射选择耳后乳突前下方、平耳垂后下缘凹陷处注射。将药液抽吸在消毒注射器内,选用 5 号皮试针头,皮肤常规消毒后,将针头在上述注射部位分别进行耳前注射及耳后注射。垂直进针约 0.5 cm,回吸无血后注入药液(耳前耳后各注入药液 0.5 mL),进针后不可作大幅度的提插捻转。每周 1 次,共给药 4 次。DX 组注射 10 mg/mL 地塞米松 1 mL,GM 组按 Youssef 等^[3]推荐用 40 mg/mL 庆大霉素 1 mL,加 0.6 mol/L 碳酸氢钠缓冲液 0.5 mL,制成 30 mg/mL 的庆大霉素 1 mL,对照组用 0.9% 生理盐水 1 mL。

1.2.2 停药指征 (1)自发性眼震、摇头试验等阳性;(2)听力下降明显;(3)患者主观症状明显改善。其中 GM 组 1 例患者第二次注射后自我感觉听力下降明显,停止治疗。

1.3 疗效观察与评估 根据 2006 年贵阳会议制定的“梅尼埃病的诊断依据和疗效评估”标准进行。(1)眩晕评定:结合前庭功能试验结果,采用治疗后 18~24 个月之间眩晕发作次数与治疗前 6 个月眩晕发作次数进行比较,按分值计。眩晕程度分为 5 级,即完全控制、基本控制、部分控制、未控制、加重。(2)听力评定:以治疗前 6 个月内最差一次的 0.25、0.5、1、2 和 3 kHz 听阈平均值减去治疗后 18~24 个月最差的一次相应频率听阈平均值进行评定。听力改善分为 4 级,即 A 级:改善大于 30 dB 或各频率听阈小于 20 dB;B 级:改善 15~30 dB;C 级:改善 0~14 dB(无效);D 级:改善小于 0 dB(恶化)。(3)活动能力评定:采用治疗后 18~24 个月之间活动受限日与治疗前 6 个月活动受限日进行比较。活动能力分为 5 级,即完全改善、基本改善、部分改善、未改善、加重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,当 $n<5$ 时,采用 Fisher 验正。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 眩晕改善情况比较 96 例患者中,除 GM 组 1 例患者第二次注射庆大霉素后听力下降明显退出治疗外,其余患者均完成治疗。其中 DX 组眩晕控制率 72.73%,GM 组眩晕控制率 75.86%,NS 组眩晕控制率 12.12%。DX 组与 NS 组、GM 组与 NS 组眩晕控制率比较,差异有统计学意义($P<0.01$),DX 组、GM 组对眩晕控制均有效。见表 1。

2.2 听力改善情况比较 DX 组治疗前言语频率平均听力 PTA(46.67±6.32)dB HL,治疗 18 个月后(39.53±8.57)dB HL;GM 组治疗前 PTA(47.86±6.97)dB HL,治疗 18 个月后(46.56±7.39)dB HL;NS 组治疗前 PTA(47.23±7.11)dB HL,治疗 18 个月后(48.52±8.57)dB HL。治疗组与对照组治疗 18 个月后听力情况比较,DX 组听力改善率 39.39%,GM

组听力改善率 6.89%,NS 组听力改善率 9.09%,DX 组与 GM、NS 组比较,听力改善差异有统计学意义($P<0.01$),DX 组对听力改善有效。见表 2。

表 1 治疗 18 个月后眩晕情况比较(n)

组别	n	有效	无效
NS 组	33	4	29
DX 组	33	24	9
NS 组	33	4	29
GM 组	29	22	7

注:DX 组与 NS 组比较, $\chi^2=24.812, P=0.000$;GM 与 NS 组比较, $\chi^2=25.755, P=0.000$;GM 组与 DX 组比较, $\chi^2=0.079, P=0.778$ 。

表 2 治疗 18 个月后听力情况比较(n)

组别	n	有效	无效
NS 组	33	3	30
DX 组	33	13	20
GM 组	29	2	27
DX 组	33	13	20

注:NS 组与 DX 组比较, $\chi^2=8.250, P=0.004$;GM 与 DX 组比较, $\chi^2=8.888, P=0.003$;NS 组与 GM 组比较, $\chi^2=0.010, P=0.752$ 。

2.3 活动能力评定 治疗 18 个月后,DX 组活动能力改善率 75.76%,GM 组活动能力改善率 72.41%,NS 组活动能力改善率 15.15%,DX 组与 NS 组、GM 组与 NS 组活动能力控制率比较差异有统计学意义($P<0.01$),DX 组、GM 组对活动能力控制均有效。见表 3。

表 3 治疗 18 个月后行为能力改善比较(n)

组别	n	有效	无效
NS 组	33	5	28
DX 组	33	25	8
NS 组	33	5	28
GM 组	29	21	8

注:NS 组与 DX 组比较, $\chi^2=22.061, P=0.000$;NS 与 GM 组比较, $\chi^2=18.501, P=0.000$;DX 组与 GM 组比较, $\chi^2=0.090, P=0.764$ 。

2.4 不良反应 GM 组所有患者第 1 次注射后 2 d 内均出现眩晕、步态不稳,2 周后症状缓解,3 个月后逐渐消失。另有 1 例于第 2 次注射后自我感觉听力下降明显,停止治疗。DX 组、NS 组未出现明显不良反应。

3 讨 论

MD 基本病理改变为膜迷路积水,因发病机制仍未阐明,虽然其治疗方法很多,包括抗胆碱能兴奋、钙离子拮抗、改善微循环等治疗,但所有的治疗仅仅能控制症状,因而争论也较多,取得疗效的较少^[4]。其治疗目的主要是控制眩晕的发作和保存残留的听力,目前经鼓室注射给药治疗 MD 等内耳疾病的模式已取得了很好的疗效^[5-6]。

鼓室内注入氨基糖苷类药物 MD 被称为化学性迷路切除术,低剂量的庆大霉素能有效控制症状,减少其并发症的发生^[7]。常用的中耳鼓室给药治疗 MD 的方法除了鼓膜穿刺外,还有圆窗龛放置含药物制剂的明胶海绵、鼓膜置管术、微量灌注泵等途径,其不但具有创性、易感染性,而且还可增加鼓室硬化症的发生^[8]。Johnston^[9]报道鼓膜经反复置管后,其鼓膜硬化的发生率约为 40.4%,Caye 等^[10]指出中耳疾病患者行鼓膜置管术后,在提高听力改善临床症状的同时,亦增加了鼓膜硬化和迟发萎缩的发生。

MD 患者经中耳鼓室给药,头部位置和咽鼓管的开放会影响药物在中耳鼓室内存在的时间和数量,不能达到精确适宜的治疗浓度,圆窗膜通透性还会影响经鼓室注入的药物渗透进入内耳的量。Yoshioka 等^[11]报道圆窗膜通透性存在个体化差异的问题,对患内耳疾病的 55 个患者的 61 耳进行鼓室内钆注射,内耳 3D-FLAIR 成像显示 5% 的圆窗膜无通透性,13% 圆窗膜通透性较差。Nakashima 等^[12]研究发现并非所有内耳疾病患者都适用于鼓室给药的治疗方法。

为了探索中耳、内耳给药的新途径,避免上述并发症,多项研究显示,耳后注射复方倍他米松治疗顽固性低频感音神经性聋,其有效率达 82.6%,且长期疗效稳定。在相同给药剂量下,耳后给药与肌注给药相比,耳后给药药物更容易进入乙状窦、听泡和外淋巴液,在局部组织中达峰时间更早,峰浓度更高,维持时间更长^[13-14]。耳后给药作为一种治疗内耳疾病新的给药方式已经取得了良好的效果。

本研究经耳前耳后局部注射地塞米松、庆大霉素治疗 MD,眩晕控制率分别为 72.73%、75.86%,活动能力改善率分别为 75.76%、72.41%,与国内外学者经鼓室注射地塞米松、庆大霉素治疗 MD 的效果相当^[6-7]。耳周局部注射地塞米松、庆大霉素后,药物逐步进入乙状窦、中耳鼓室、内耳等,达到治疗效果,并且无中耳感染等一系列并发症的发生。

经耳前耳后分别注射地塞米松、庆大霉素能有效控制眩晕、改善自主行为能力,避免了全身给药和经鼓室给药可能带来的风险及并发症,并且便于操作,是一条治疗 MD 简单、安全、有效的新途径,适于在临床推广应用。

参考文献

[1] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会,中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 梅尼埃病的诊断依据和疗效评估[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(3):163.
[2] 杨晓琦,余力生,马鑫. 耳后注射地塞米松治疗顽固性低频型感音神经性耳聋[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(11):814-816.
[3] Youssef TF, Poe DS. Intratympanic gentamicin injection for the treatment of Meniere S disease[J]. Am J Otol, 1998,19(4):435-442.
[4] Minor LB, Schessel DA, Carey JP. Meniere'e disease[J]. Curr Opin Neurol, 2004,17(1):9-16.
[5] Sennaroglu L, Sennaraglu G, Gursel B, et al. Intratympan-

ic dexamethasone, intratympanic gentamicin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Meniere's disease[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 125(5):537-543.
[6] Blakley BW. Update on intratympanic gentamicin for Meniere's disease[J]. Laryngoscope, 2000, 110(2):1727-1737.
[7] Atlas J, Parnes LS. Intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease:5-year follow-up[J]. J Otolaryngol, 2003,32(5):288-293.
[8] Brockson ME, Novotny LA, Jurcisek JA, et al. Respiratory syncytial virus promotes moraxella catarrhalis-induced ascending experimental otitis media[J]. PLoS One, 2012, 7(6):1634.
[9] Johnston LC. Tympanic membrane abnormalities and hearing levels at the ages of 5 and 6 years in relation to persistent otitis media and tympanostomy tube insertion in the first 3 years of life;a prospective study incorporating a randomized clinical trial[J]. Pediatrics, 2004,114(1):58-67.
[10] Caye TP, Stangerup SE, Jorgensen G, et al. Myringotomy versus ventilation tubes in secretory otitis media; eardrum pathology, hearing, and eustachian tube function 25 years after treatment[J]. Otol Neurotol, 2008,29(5):649-657.
[11] Yoshioka M, Naganawa S, Sone M, et al. Individual differences in the permeability of the round window; evaluating the movement of intratympanic gadolinium into the inner ear[J]. Otol Neurotol, 2009,30(5):645-648.
[12] Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease[J]. Laryngoscope, 2007,117(3):415-420.
[13] 林运娟, 杨晓琦. 大鼠耳后和肌肉注射地塞米松后内耳组织药物浓度分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 16(7):381-384.
[14] 静媛媛, 杨晓琦, 李兴启. 耳后注射地塞米松豚鼠血浆中药代动力学特征[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2009, 17(4):354-357.

(收稿日期:2015-01-28 修回日期:2015-04-06)

(上接第 2319 页)

Przegl Chir, 2013,85(4):210-215.
[6] 王建东,李席如,马兵,等. Mammotome 真空辅助旋切系统在多发乳房肿块微创切除术中的应用[J]. 中华乳腺病杂志,2008,2(4):423-428.
[7] 贺青卿,范西红,管一帆,等. 超声引导麦默通微创旋切术在非扪及性乳腺病灶诊治中的应用[J]. 中华乳腺病杂志,2008,2(3):270-278.
[8] 吴祥德,董守义. 乳腺疾病诊治[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:73-76.
[9] Tea MK, Grimm C, Heinz-Peer G, et al. The predictive value of suspicious sonographic characteristics in atypical

cyst-like breast lesions[J]. Breast, 2011,20(2):165-169.
[10] 罗静,吴剑,周鸿,等. 麦默通在乳腺囊肿切除及活检中的价值初探[J]. 中国普外基础与临床, 2013, 20(5):532-535.
[11] 王薇,耿中利,王进,等. 687 例乳腺良性肿瘤微创手术的临床应用价值[J]. 复旦学报:医学版, 2012, 39(1):48-52.
[12] 胡薇,樊佳裔,张庆萍,等. 超声引导麦默通旋切在乳腺囊实性病损微创诊治中的应用[J]. 第二军医大学学报, 2009,30(12):1435-1436.

(收稿日期:2015-02-16 修回日期:2015-04-15)