

梅尼埃病研究进展

肖本杰 庄建华

【摘要】 梅尼埃病是一种原因不明并以内淋巴积水为主要病理学特征的周围性前庭疾病,其发病原因与病理生理学机制尚未阐明,笔者对其流行病学和病理生理学机制,以及临床特征进行总结,有助于提高临床医师对该病的认识及深入研究。

【关键词】 梅尼埃病; 内淋巴积液; 综述

Research advances in Ménière's disease

XIAO Ben-jie¹, ZHUANG Jian-hua²

¹Department of Neurology, Shanghai Fourth People's Hospital, Shanghai 200081, China

²Department of Neurology, Shanghai Changzheng Hospital of Navy Medical University; Medical Center of Dizziness, Navy Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: ZHUANG Jian-hua (Email: jianhuazh11@126.com)

【Abstract】 Ménière's disease is an unexplained peripheral vestibular disease with endolymphatic hydrops as the main pathological features. Pathogenesis and pathophysiology mechanism are not clear at present. Summarizing the advances of epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations is conducive to clinicians' understanding and in-depth study of the disease.

【Key words】 Meniere disease; Endolymphatic hydrops; Review

This study was supported by Scientific Research Plan Project of Science and Technology Commission Shanghai Municipality (No. 18ZR1439200).

Conflicts of interest: none declared

梅尼埃病(MD)是一种发病原因及发病机制不明、以内淋巴积水(EH)为主要病理学特征的内耳病变,临床主要表现为发作性眩晕、波动性听力下降、耳鸣和(或)患耳闷胀感^[1]。本文拟就近年来有关梅尼埃病的流行病学、病理生理学机制、相关临床表现及可能机制的研究进展进行概述。

一、流行病学

目前有关梅尼埃病发病率和患病率的文献报道在不同地区、国家、人种之间存在较大差异,其总体发病率 17~513/10 万^[2]。其中,英国为 0.27%^[3];美国 18 岁以下人群发病率为 9/10 万,≥65 岁为 440/10 万^[4]。其发病率与年龄呈正相关,即随着年

龄的增加而逐渐升高,高峰发病年龄 61~70 岁,平均患病年龄为 40~50 岁,约 10% 的患者首次发病年龄 ≥65 岁,女性明显高于男性^[2]。儿童梅尼埃病的发病率虽然不高,但并不罕见,占有患病人群的 0.4%~7.0%,10 岁以上儿童好发,但也有 4 岁即发病的报道^[5-6]。曾有文献报道,有 25%~40% 的梅尼埃病患者表现为双侧性^[7],且随着病程的延长双侧受累比例呈逐渐升高之趋势^[8-9]。一项 Meta 分析结果显示,梅尼埃病患者发病 10 年内进展为双耳病变的比例可达 35%、20 年内约 47%^[9],其中 5%~15% 的患者有家族史^[9-10]。

二、发病机制与病因

梅尼埃病的发病机制较为复杂,受多重因素的影响。根据近百余年来对其发病原因与病理生理学机制的研究,共提出近 10 余种学说,如内淋巴机械阻塞与内淋巴吸收障碍学说、免疫性损害学说、变态反应学说、自主神经功能紊乱及内耳微循环障碍学说、解剖因素学说、膜迷路破裂学说,以及钙离子超载学说等^[11-12]。这些学说重点阐述梅尼埃病发

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.02.002

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(项目编号:18ZR1439200)

作者单位:200081 上海市第四人民医院神经内科(肖本杰); 200003 上海,海军军医大学附属长征医院神经内科 海军军医大学眩晕专病诊治中心(庄建华)

通讯作者:庄建华,Email:jianhuazh11@126.com

病的病理学特征,即内淋巴积水的形成机制^[12]。然而,通过对人类颞骨及梅尼埃病临床症状的研究发现,内淋巴积水并非梅尼埃病症状的直接原因,仅为其组织学标志^[13-14]。最早提出的耳蜗管前庭膜破裂(以下简称膜破裂)和钾离子中毒发作理论曾用于解释梅尼埃病的临床症状,该理论认为梅尼埃病继发于内淋巴管扩张、膜破裂,导致富钾内淋巴浸润基底膜表面的毛细胞和Ⅷ对脑神经,使毛细胞和脑神经反复暴露于中毒水平的钾离子中,最终引起阵发性眩晕,以及听觉和前庭功能衰退^[15]。直至近年有关内淋巴流动和梗阻学说的提出,膜破裂理论受到质疑并被多项研究结果证实膜破裂实际极少发生^[11]。

内耳膜迷路内淋巴的循环方式主要分为辐向式循环和纵向流动循环两种,前者内淋巴由暗细胞分泌,再由暗细胞吸收,其内淋巴的循环仅在暗细胞邻近区域形成局部环流,故椭圆囊和 3 个半规管内淋巴的循环是以辐向式循环为主;而球囊斑内无暗细胞,其内淋巴主要来自耳蜗血管纹的分泌,因此耳蜗和球囊的内淋巴循环是以纵向流动循环为主^[12]。颞骨解剖学研究业已证实,内淋巴积水以内耳下部(球囊和耳蜗)更为多见,而内耳上部(椭圆囊和半规管)则十分少见^[13-14],进一步验证了引起梅尼埃病的内淋巴积水可能与纵向循环通路功能障碍有关,即由耳蜗血管纹及前庭暗细胞产生的内淋巴经内淋巴管引流至内淋巴囊,并最终在内淋巴囊内被吸收,如果这一循环过程受阻致纵向循环通路功能障碍则引起内淋巴积水。另外,前庭导水管扩大、内淋巴管和(或)内淋巴囊解剖变异,以及乙状窦畸形、岩骨过度气化等组织结构异常也可能是诱发内淋巴积水的原因。由颞骨病理学观察可以发现其内淋巴管峡部明显狭窄^[16],表明内淋巴分泌过多或吸收障碍均可导致内淋巴积水。综上所述,目前对梅尼埃病发病机制的研究主要集中于内淋巴的生成、吸收和流动等方面,但迄今仍未阐明其确切原因。

内淋巴积水是许多疾病内耳损伤后的共同病理改变,如大前庭导水管综合征、突发性低频感音神经性耳聋、耳硬化症、前庭性偏头痛和听神经瘤等患者均可以出现内淋巴积水的病理改变^[17]。然而,存在内淋巴积水者并非一定具有梅尼埃病的临床表现,而梅尼埃病患者则大多存在内淋巴积水,其比例明显高于其他内耳病变或正常人群^[2,18]。经

鼓室注射钆对比剂,于 24 小时后进行三维 FLAIR (3D-FLAIR)扫描显示,在诊断为可能的或很可能的梅尼埃病患者中伴内淋巴积水的比例高达 90%,而诊断为确定的梅尼埃病患者则无一例外地存在内淋巴积水^[19-20];另外,梅尼埃病患者无症状侧即健耳发生内淋巴积水率为 44%~75%,提示单侧梅尼埃病患者健耳亦可受累^[21]。此结果已经颞骨病理学研究证实,即约 30%的单侧梅尼埃病患者存在双侧内淋巴积水^[22-23]。在梅尼埃病早中期,患者听力呈波动性下降,主要因听觉毛细胞在内淋巴积水发生时受到可逆性损害刺激所致,当这种短暂的可逆性有害刺激消失后,患者听力可恢复正常^[5]。对梅尼埃病患者进行的颞骨病理学研究表明,其耳蜗中阶的前庭膜(vestibular membrane)向前庭阶膨胀^[1,21];但光学显微镜下并未观察到耳蜗感觉毛细胞和神经支配模式的改变,如此可以解释梅尼埃病患者呈波动性改变的听力下降症状^[4]。另外,与早期梅尼埃病患者相比,晚期患者内毛细胞和外毛细胞基底部的传入突触纤维数目明显减少,且长期患病者其螺旋神经节细胞呈自耳蜗尖部开始退化之趋势^[12],且呈不可逆性发展^[24]。

梅尼埃病的病因错综复杂,晚近研究提示的病因及病理学进展,包括内淋巴囊、内淋巴管、内淋巴窦、椭圆囊内淋巴管瓣膜、球囊与耳蜗连接管、骨前庭导水管的内层前庭弓、半规管等解剖学结构受损或异常使内淋巴间隙减少;因抗利尿激素、水通道蛋白、离子通道、肾上腺素和醛固酮等重要激素分泌水平异常而影响内淋巴稳态;血流动力学(包括内耳动脉及静脉系统)失衡导致内淋巴生成与吸收障碍;病毒感染、过敏反应或自身免疫反应引起组织损伤,以及耳蜗导水管、前庭导水管、中耳肌肉等压力调节器官功能障碍影响内淋巴流动等^[25]。此外,遗传基因也可能是重要病因之一^[26-27]。

三、临床表现与可能机制

波动性听力下降、发作性眩晕、耳鸣、耳胀满感是梅尼埃病的典型临床表现,然而,大多数患者的症状与体征不典型,尤其在早期,仅表现为其中的一项或几项症状^[3,4]。根据最新临床研究,听力过敏可为首发症状^[28];发作过程中常伴有步态障碍、姿势不稳、摔倒和恶心呕吐等症状或体征;而反复发作或前庭功能受损者则多伴发精神心理障碍^[29]。

1. 听力受损特征与机制 虽然大多数梅尼埃病患者均存在听觉和前庭系统内淋巴积水,但仅部分

患者出现单纯耳蜗或前庭症状,在病变早期以单纯耳蜗症状更多见,易与其他疾病相混淆而误诊^[30]。患者听力损失程度与眩晕发作有关^[31],已知内耳听觉的低频感知结构位于耳蜗尖部,而高频感知结构在耳蜗底部,由于耳蜗尖部的基底膜更宽、更软,内淋巴积水最初主要形成于耳蜗尖部,听力受损亦大多自低频听力开始下降,因此低频和中频听力降低程度可直接反映内淋巴积水之程度^[32]。根据队列研究所示,梅尼埃病患者单纯以波动性低频听力下降发病者所占比例约为 15%^[33];而大部分梅尼埃病患者的听力损失程度在发病前的数年已处于波动状态,随着疾病的进展,其听力不断恶化,最终进展为永久性耳聋,但一般不会达到全聋^[31]。

2. 眩晕发作特征与机制 梅尼埃病患者的眩晕症状是因内淋巴流动紊乱所引起的患耳感觉传入功能异常兴奋或被阻断所致,而恶心、呕吐则是由于前庭功能紊乱的刺激信号经小脑顶核与脑干孤束核介导引起,约半数以上的患者发病时主要表现为眩晕或不伴耳鸣和患耳闷胀感^[34]。早期研究认为,梅尼埃病眩晕发作的主要病理生理学机制为膜迷路破裂,使富钾内淋巴进入外淋巴,导致听神经纤维末梢去极化兴奋而形成病理性放电^[34]。然而,具有明显膜迷路破裂病理改变者仅见于少数梅尼埃患者的颞骨组织标本^[35],而且对眩晕发作初期患者的 MRI 检查亦未发现其膜迷路与外淋巴间隙之间的中阶膜塌陷瓦解^[36]。因此认为,可能存在非膜迷路破裂性眩晕的发作机制,即水或含有各种分子量的液体在内淋巴间隙中异常流动导致眩晕发作^[34]。Lermoyez 综合征即以耳聋和耳鸣症状之后方才出现眩晕为临床特征,且眩晕发生后耳聋和耳鸣症状随之消失,其机制可能与内淋巴自耳蜗向半规管方向流动时使耳蜗内淋巴积水程度减轻、半规管-椭圆囊内淋巴积水加重有关,此可作为非膜迷路破裂性眩晕发生机制之佐证^[37]。

3. 耳石危象和(或)跌倒发作机制 目前有关耳石危象(Tumarkin's attacks)的病理生理学机制尚不十分清楚,鉴于耳石器可因突发性机械刺激而诱发耳石危象,以及膜迷路切除术后危象即消失的现象,近期研究认为这种危象可能与椭圆囊和球囊耳石器病变有关^[38]。耳石危象常见于梅尼埃病晚期患者,其中重症耳石危象发生率仅约 6%,而轻度跌倒发作(drop attacks)则高达 72%^[39]。目前对耳石危象尚无有效的预防或治疗措施,一般情况下患者

症状可自行缓解。临床观察发现,梅尼埃病患者出现的听觉过敏、耳石危象、耳鸣等症状均与患耳闷胀感有关;而耳石危象、行走困难或中至重度耳鸣则与患者发病期间的焦虑程度相关^[39]。

4. 梅尼埃病与全身多系统疾病的关系 梅尼埃病患者易罹患其他系统性疾病,如变态反应性疾病、免疫缺陷、自身免疫性疾病或偏头痛等。约有 42% 的梅尼埃病患者可同时伴发或并发变态反应性或自身免疫性疾病,其发生率较普通人群高 14%~20%^[40]。一般情况下,普通人群偏头痛终身患病率约为 16%,而梅尼埃病患者则高达正常人群的 2 倍,而且偏头痛患者尚可同时伴有内淋巴积水^[41],推测偏头痛与梅尼埃病之间存在某些共同的病理生理学机制^[41-42]。

5. 梅尼埃病与精神心理障碍 梅尼埃病反复发作或听力和(或)前庭功能明显受损的患者易伴发精神心理障碍,发生率可达 70%^[43];流行病学调查显示,焦虑虽是影响梅尼埃病患者生活质量的重要因素^[29,44],但前庭功能障碍才是其真正的影响因素,而非梅尼埃病本身^[29]。

四、小结

梅尼埃病是耳鼻咽喉头颈外科常见并以眩晕为主要临床表现的疾病,其发病机制的研究进展直接影响临床诊断与治疗策略,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会公布的《梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)》^[1]为临床医师诊断与治疗该病提供了临床指导。然而,梅尼埃病的病理生理学机制尚未完全阐明,尚待进一步的基础与临床研究提供更为有力的证据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Otorhinolaryngology Branch of Chinese Medical Association. Guideline of diagnosis and treatment of Meniere disease (2017)[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2017, 52:167-172.[中华耳鼻咽喉头颈外科学杂志编辑委员会,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, 52:167-172.]
- [2] Havia M, Kentala E, Pyykkö I. Prevalence of Ménière's disease in general population of Southern Finland[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 133:762-768.
- [3] Tyrrell JS, Whinney DJ, Ukoumunne OC, Fleming LE, Osborne NJ. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Ménière's disease[J]. Ear Hear, 2014, 35:E162-169.
- [4] Harris JP, Alexander TH. Current-day prevalence of Ménière's syndrome[J]. Audiol Neurootol, 2010, 15:318-322.
- [5] Brantberg K, Duan M, Falahat B. Ménière's disease in children

- aged 4–7 years[J]. *Acta Otolaryngol*, 2012, 132:505-509.
- [6] Van Esch BF, Van Benthem PP, Van Der Zaag-Loonen HJ, Bruinjtjes TD. Age of onset of Ménière's disease in the Netherlands: data from a specialised dizziness clinic [J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130:624-627.
- [7] House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Meniere's disease: prevalence of contralateral ear involvement [J]. *Otol Neurotol*, 2006, 27:355-361.
- [8] Vrabec JT, Simon LM, Coker NJ. Survey of Ménière's disease in a subspecialty referral practice [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 137:213-217.
- [9] Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Meniere's disease revisited [J]. *Acta Otolaryngol*, 2010, 130:644-651.
- [10] Requena T, Espinosa-Sanchez JM, Cabrera S, Trinidad G, Soto-Varela A, Santos-Perez S, Teggi R, Perez P, Batuecas-Caletrio A, Fraile J, Aran I, Martin E, Benitez J, Pérez-Fernández N, Lopez - Escamez JA. Familial clustering and genetic heterogeneity in Meniere's disease [J]. *Clin Genet*, 2014, 85: 245-252.
- [11] Cureoglu S, da Costa Monsanto R, Paparella MM. Histopathology of Meniere's disease [J]. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 27:194-204.
- [12] Semaan MT, Megerian CA. Contemporary perspectives on the pathophysiology of Meniere's disease: implications for treatment [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 18:392-398.
- [13] Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Ménière's disease: cause, consequence, or epiphenomenon [J]? *Otol Neurotol*, 2013, 34:1210-1214.
- [14] Pender DJ. Endolymphatic hydrops and Ménière's disease: a lesion meta-analysis [J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128:859-865.
- [15] Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Ménière's syndrome: section of otology [J]. *Proc R Soc Med*, 1938, 31:1317-1336.
- [16] Sugihara EM, Marinica AL, Vandjelovic ND, Kelley BM, Sana SS, Starkey NE, Babu SC. Mastoid and inner ear measurements in patients with Ménière's disease [J]. *Otol Neurotol*, 2017, 38: 1484-1489.
- [17] Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Meniere's disease [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2002, 35:529-545.
- [18] Gürkov R. Ménière and friends: imaging and classification of hydropic ear disease [J]. *Otol Neurotol*, 2017, 38:E539-544.
- [19] Naganawa S, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops with MR imaging in patients with Ménière's disease and related pathologies: current status of its methods and clinical significance [J]. *Jpn J Radiol*, 2014, 32:191-204.
- [20] Gu X, Fang ZM, Liu Y, Huang ZW, Zhang R, Chen X. Diagnostic advantages of intratympanically gadolinium contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with bilateral Meniere's disease [J]. *Am J Otolaryngol*, 2015, 36:67-73.
- [21] Huang CH, Young YH. Bilateral Meniere's disease assessed by an inner ear test battery [J]. *Acta Otolaryngol*, 2015, 135:233-238.
- [22] Morimoto K, Yoshida T, Sugiura S, Kato M, Kato K, Teranishi M, Naganawa S, Nakashima T, Sone M. Endolymphatic hydrops in patients with unilateral and bilateral Meniere's disease [J]. *Acta Otolaryngol*, 2017, 137:23-28.
- [23] Nakada T, Yoshida T, Suga K, Kato M, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Sugiura S, Kuno K, Pyykkö I, Naganawa S, Watanabe H, Sobue G, Nakashima T. Endolymphatic space size in patients with vestibular migraine and Ménière's disease [J]. *J Neurol*, 2014, 261:2079-2084.
- [24] Fukushima M, Kitahara T, Oya R, Akahani S, Inohara H, Naganawa S, Takeda N. Longitudinal up - regulation of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease during medical treatment [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2017, 2:344-350.
- [25] Oberman BS, Patel VA, Cureoglu S, Isildak H. The aetiopathologies of Ménière's disease: a contemporary review [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2017, 37:250-263.
- [26] Chiarella G, Petrollo C, Cassandro E. The genetics of Ménière's disease [J]. *Appl Clin Genet*, 2015, 8:9-17.
- [27] Teggi R, Zagato L, Delli Carpi S, Citterio L, Cassandro C, Albero R, Yang WY, Staessen JA, Bussi M, Manunta P, Lanzani C. Genetics of ion homeostasis in Ménière's disease [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274:757-763.
- [28] Pender DJ. The progressive nature of Meniere's disease: stress projections and lesion analysis [J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39:221-226.
- [29] Levo H, Kentala E, Rasku J, Pyykkö I. Fatigue in Ménière's disease [J]. *Hear Bal Commun*, 2013, 11:191-197.
- [30] Zhang Y, Liu B, Wang R, Jia R, Gu X. Characteristics of the cochlear symptoms and functions in Meniere's disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129:2445-2450.
- [31] Lopez-Escamez JA, Viciano D, Garrido-Fernandez P. Impact of bilaterality and headache on health - related quality of life in Meniere's disease [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009, 118:409-416.
- [32] Pyykkö I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S. Meniere's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops [J]. *BMJ Open*, 2013, 3:E001555.
- [33] Yang S, Zhu H, Zhu B, Wang H, Chen Z, Wu Y, Chen B, Shi H, Li Y, Zou J, Yin S. Correlations between the degree of endolymphatic hydrops and symptoms and audiological test results in patients with Meniere's disease: a reevaluation [J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39:351-356.
- [34] Semaan MT, Alagramam KN, Megerian CA. The basic science of Meniere's disease and endolymphatic hydrops [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 13:301-307.
- [35] Wackym PA. Histopathologic findings in Meniere's disease [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 112:90-100.
- [36] Salt AN, Plontke SK. Endolymphatic hydrops: pathophysiology and experimental models [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43:971-983.
- [37] Gibson WP. Hypothetical mechanism for vertigo in Meniere's disease [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43:1019-1027.
- [38] Viana LM, Bahmad F Jr, Rauch SD. Intratympanic gentamicin as a treatment for drop attacks in patients with Meniere's disease [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124:2151-2154.
- [39] Derebery MJ, Berliner KI. Prevalence of allergy in Meniere's disease [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123:69-75.
- [40] Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine [J]. *J Neurol*, 2009, 256:333-338.
- [41] Liu YF, Xu H. The intimate relationship between vestibular migraine and Meniere disease: a review of pathogenesis and presentation [J]. *Behav Neurol*, 2016:ID3182735.
- [42] Ghavami Y, Mahboubi H, Yau AY, Maducdoc M, Djalilian HR. Migraine features in patients with Meniere's disease [J]. *Laryngoscope*, 2016, 126:163-168.
- [43] Levo H, Stephens D, Poe D, Kentala E, Rasku J, Pyykkö I. EuroQol 5D quality of life in Meniere's disorder can be explained with symptoms and disabilities [J]. *Int J Rehabil Res*, 2012, 35:197-202.
- [44] Kanzaki J, Goto F. Psychiatric disorders in patients with dizziness and Ménière's disease [J]. *Acta Otolaryngol*, 2015, 135:447-450.