

耳鼻咽喉科医源性疾病

编者：肖轶之

北京市耳鼻咽喉科研究所编印

序 言

我校第一附属医院耳鼻咽喉科教研室主任肖弑之教授，蒐集近年国内外耳鼻咽喉科医源性疾病的文献百余篇，并分类加以综述。选此专题，用意颇为深邃。披阅之余，获益良多，略书数语，以代序言。

自古有“庸医杀人”之说，庸医者乃不学无术，不负责任，疏忽人命之医生。虽不是蓄意杀人，但其业务不精，或用药不当，或施术不妥，或粗疏大意，以致贻误诊治，即或未危及病者之生命，亦遗有残疾，增加痛苦，造成所谓“医源性疾病”。

我从事医务半百余年以来，对医源性疾病亦多经历。回顾往昔，大有不寒而栗之感。希与读者对此共同提高警惕，着重防其于未然，在技术上精益求精，作风上认真负责。临诊之际，如临深渊，如履薄冰，切勿鲁莽从事。一事当头，首先考虑病人之安危，如此，方可成为有益于人民之医生。

第二军医大学 李宝实

一九七九年国庆节前夕

内 容 介 绍

本书收集近年(1973~1978)有关耳鼻咽喉科医源性疾病的文献108篇,其中外文100篇,国内资料8篇,多数作了摘译或摘要,少数较重要的则全文译出。

全书分为四个部分:(1)耳毒药物;(2)引起其他病症的药物;(3)放射线的远期恶果及(4)各种插管损伤。每一部分之后,按不同重点作了综述。少数文摘之后附有插图,希能借此说明文意。

在临床工作中,常因用药或操作不当,对病人造成严重后果,甚至死亡。本文集之目的为引述往事,以为前车之鉴,使医务人员有所警惕,达到义理分明,恰当用药,谨慎操作,多为病人造福,节制医药浪费。

编者限于医学理论水平,文内错误之处必多,希望读者同志不吝指正。

编译期间承蒙医院各级领导同志的大力支持,李宝实教授的热情鼓励,深为感激,文稿蒙柯如仙医生日夜挥汗抄写及张大年同志精心绘制插图,并此致谢。

编 者 1979年9月9日于
第二军医大学附一院耳鼻咽喉科

目 录

第一部分 耳毒药物

1—1 药物对耳鼻咽喉科的副作用..... 1	毒素——全身及局部应 用的临床观察.....18
1—2 耳毒性药剂..... 2	1—19 庆大霉素治疗期间所致两 侧重度感音神经性耳聋.....18
1—3 耳毒药物..... 7	1—20 庆大霉素耳毒作用的 预期观察.....19
1—4 耳毒作用及耳蜗橄榄体束.....12	1—21 庆大霉素中毒附二例报告.....21
1—5 链霉素耳中毒的前庭 功能分析.....13	1—22 庆大霉素中毒性内耳损伤.....21
1—6 外淋巴内灌注链霉素后 退变的蜗管为一单层细 胞膜所覆盖.....13	1—23 庆大霉素对前庭周围 感受器的毒性.....22
1—7 家族性链霉素耳中毒 9例报告.....13	1—24 庆大霉素对前庭的毒性—— 流电试验的价值.....22
1—8 二十一例链霉素中毒对位听 神经损害的临床观察.....13	1—25 庆大霉素所致蜗内耳 感觉细胞的线粒体损害.....22
1—9 卡那霉素的进行性 耳神经毒性.....14	1—26 新霉素所致耳聋的内耳急 性组织病理学改变—— 1例报告.....23
1—10 卡那霉素耳毒作用的 定量分析.....15	1—27 新霉素耳毒作用.....24
1—11 卡那霉素耳毒作用中可能影响 acidic glycosaminoglycans ...15	1—28 噪声及新霉素的联合作用 ——对豚鼠耳蜗的改变.....25
1—12 噪声、卡那霉素及老年对 耳蜗的改变.....16	1—29 鼠类给新霉素及氨基苯 酸钠 (Atoxyl) 后的 耳蜗生理、形态观察.....25
1—13 声过度刺激及耳中毒后 的耳蜗超微结构改变.....17	1—30 托布霉素的耳毒作用—— 第二次观察.....26
1—14 卡那霉素对利尿酸耳毒性 的加强作用.....17	1—31 托布霉素的耳毒作用.....26
1—15 卡那霉素与利尿酸的相互 作用——在豚鼠中的严 重耳蜗损伤.....17	1—32 硫酸托布霉素所致外毛细胞 消失及糖原改变.....27
1—16 Bumetanide与卡那霉素合 用的耳毒作用.....18	1—33 红霉素乳糖酸盐静脉内 注射后所致可逆性感音 神经性耳聋.....27
组织内卡那霉素含量与 耳、肾中毒的关系.....18	1—34 利尿酸对内淋巴 DC 电位的影响.....27
庆大霉素对耳蜗及前庭的	1—35 利尿酸对降低皮层微发 电位的作用.....27

1—36	利尿酸——其可逆性 耳毒作用.....28
1—37	利尿酸的耳前庭毒性.....28
1—38	利尿酸在无豚鼠中的 耳毒作用.....28
1—39	利尿酸对血管纹的影响.....29
1—40	利尿酸耳毒作用所致耳蜗 病理的一般模型.....30
1—41	利尿酸、利尿灵及前庭 变温试验反应.....31
1—42	用利尿灵后所致 永久性耳聋.....31
1—43	一种新“祥”利尿剂 Bumetanide 对耳蜗 电位的减低.....32
1—44	磷酸氯喹的耳毒作用—— 1例报告.....32
1—45	内耳标记氯喹的分布.....32
1—46	铂合成物的耳中毒作用.....33
1—47	产前环境影响所致重度 耳聋——妊娠期服药 所致组织病理学改变.....34
1—48	铊化物所致耳畸形.....35
1—49	苯妥英钠中毒的耳 神经改变.....35
1—50	Carbamazepine 中毒所致 平衡紊乱.....37
1—51	心得宁及耳聋.....38
1—52	心肺分流手术所致 突发性耳聋.....40
1—53	慢性肾功能衰竭已经内科 治疗的前庭功能紊乱.....40
1—54	溴酸钾中毒所致耳聋及 肾功能衰竭.....41
1—55	中药草乌中毒发生耳聋 一例报告.....41
1—56	预防接种所致突发性耳聋.....43
1—57	中耳局部用药的 耳毒性测验.....44
1—58	鼓膜穿孔涂擦铬酸后

	所致突发性耳聋.....44
综 述	耳毒药物的作用及所致 耳部组织改变.....44

第二部分 引起其他病症的药物

2—1	药物与耳鼻喉科 医生（全译）.....49
2—2	耳鼻咽喉科临床工作中医生 及病人所引起的疾病.....52
2—3	味觉紊乱的临床 方面（全译）.....53
2—4	与药物有关的味觉紊乱.....55
2—5	医源性嗓音嘶哑.....57
2—6	医源性反流食管炎.....57
2—7	药物所致食管腐蚀性损伤.....58
2—8	镇痉剂所引起的淋巴瘤.....59
2—9	苯妥英钠所引起的局限性 颈淋巴结病变.....59
2—10	用碘仿铋凡士林膏（BIPP） 后的碘仿中毒——一种潜 在的危险.....61
2—11	免疫抑制与癌病——在 头颈部手术中的重要性.....61
2—12	氯化琥珀胆碱（司可林） 在麻醉中的危险（全译）.....61
2—13	麻醉后恶性肌病性高热症.....62
2—14	增殖体切除术麻醉后 恶性高热.....63
2—15	全身麻醉中恶性高热症 （治愈1例）.....64
2—16	恶性体温过高——病因及 病理生理学（全译）.....66
2—17	恶性体温过高的体内 预测试验.....68
2—18	全身麻醉时对肾上腺素 极度敏感.....69
综 述	其他药物所引起的 症状或疾病.....70

第三部分 放射线的远期恶果

3—1	颞骨放射性骨坏死	73
3—2	放射性颞骨坏死 (附病例报告)	73
3—3	下颌骨放射性骨坏死的 高压氧治疗	74
3—4	喉放射性坏死——病因及 处理	74
3—5	喉放射性坏死用切除甲状 软骨及组织瓣覆盖以保存 喉部	75
3—6	放射线所引起的颞骨癌	75
3—7	晚期出现的放射线诱发癌	76
3—8	喉癌放疗后第二原发癌	76
3—9	放射治疗后恶性涎腺肿瘤	77
3—10	放疗所引起涎腺肿瘤—— 1例报告	78
3—11	颈部二氧化钛肉芽肿—— 考虑手术问题	79
3—12	颈部二氧化钛肉芽肿—— 4例报告	79
3—13	颈滑膜肉瘤与以往头颈部 放疗的联系	80
综 述	放射线所引起的病变	81

第四部分 各种插管损伤

4—1	咽喉部及颈段食管的医源性 损伤——尸检观察	85
4—2	气管内插管所致喉部 插伤——尸检观察	86
4—3	气管内插管的危险	86
4—4	新生儿、儿童及成人气管	

	内插管的比较分析——并 发症、预防及治疗	88
4—5	长期气管内插管所致新生儿 的喉部损伤, 建议改进插管 以作预防	90
4—6	插管及气囊所致气管的损伤 ——对其致发因素及其预防 的试验性观察	93
4—7	多发性插管后并发症	96
4—8	杓状软骨脱位	99
4—9	医源性声带运动障碍 (附33 例分析)	101
4—10	医源性声带固定 17 例分析	101
4—11	气管内插管后并发膜 性气管炎	101
4—12	插管后所致声门下 肉芽组织	104
4—13	喉插管肉芽肿	104
4—14	两侧声带插管后并发滑石 肉芽肿	105
4—15	气管内插管所致声门及 声门下狭窄 (全译)	105
4—16	婴儿后天性及先天性 声门下狭窄	109
4—17	婴幼儿声门下狭窄	111
4—18	鼻中隔穿孔——鼻内连续 气道内正压 (CPAP) 的 并发症	112
4—19	鼓室切开插管的并发症	112
综 述	各种插管所致损伤及 并发症	113

第一部分 耳毒药物

1-1 药物对耳鼻喉科的副作用

(Modell W, Drugs of choice, 1972—1973, p.645, The C.V. Mosby Company)

用萝芙木属降压药可引起鼻塞, 常不易用消充血药剂所减轻。口服避孕药常可引起耳堵塞感、听声音改变及鼻塞等症。

妇女用雄激素断奶或治疗更年期症状, 可发生声音改变, 发声低沉, 诉似男声。喉镜检查可见声带边缘轻度水肿。停药后, 这些改变虽常可恢复, 但不尽如此。

耳毒药物

药物偶尔可引起内耳的严重并发症, 多因用柳酸盐及链丝菌属抗菌素所引起。奎宁、氯芥、氯喹及利尿酸亦具有耳毒性。

耳毒药物作用于耳的部位, 尚不明, 似作用于内耳毛细胞, 在这些细胞中及其周围, 存在大量线粒体, 并有丰富的酶供应。

有迹象说明, 耳毒药物对耳蜗有亲和力, 有选择地积聚于其中, 致妨碍其能量的供应。虽然一些观察显示这些药物对中枢神经系可能有影响, 但在动物试验及人颞骨中, 发现有耳迷路的破坏。这些耳部发现可以解释临床所见的眩晕及耳聋。服药后, 首先可见耳蜗、半规管壶腹嵴、球囊斑及椭圆囊斑的毛细胞退变。如增加其剂量, 破坏作用扩展, 直到全部终器遭受破坏。

柳酸盐的耳毒作用

这些药物的耳毒性为可逆性, 用柳酸盐大剂量后, 未看见有组织学方面的改变, 柳酸盐至少可抑制三种酶系统, 或为其毒害作用的原因。

一次顿服大剂量柳酸盐, 如自杀企图, 可发生一些特殊症状: 耳鸣, 平坦型的感音神经性耳聋, 语音分辨率减退, 常致耳聋的

血浓度为20毫克%, 浓度升高, 耳聋亦随之加重。耳聋达40dB时, 血浓度达到40毫克%; 血浓度再升高, 耳聋保持原状不变。

耳毒性抗菌素

临床所用的主要耳毒性抗菌素有链霉素、卡那霉素、庆大霉素及新霉素(表1)。上述药物因胃肠的吸收差, 故以注射应用为主。

经肌肉注射后, 药物迅速分布于各组织中, 在数小时内, 血浓度达到高峰。如肾功能正常, 多数依原样排出。除卡那霉素外, 其他药物均渗透到中枢神经系。亦均进入内耳液中, 此处的排出较其他身体组织为慢。无疑, 脑膜或耳部有炎症时, 药物的侵入量更多。外耳道或中耳溢液时, 滴入耳毒药物常无毒害, 认为炎症已封闭耳蜗所致。但在鼓室成形术中, 局部用上述药物, 可引起耳毒作用。注射链霉素于正常无感染的鼓室中, 可降低前庭功能, 曾利用此法治疗美尼尔氏症。

表1. 耳毒抗菌素的毒害作用比较

药 物	前 庭	耳 蜗	肾 脏
链 霉 素	4 +	+	+
双 氢 链 霉 素	+	4 +	+
新 霉 素	+	4 +	3 +
卡 那 霉 素	+	3 +	3 +
庆 大 霉 素	+	+	+

决定这些药物耳毒作用的主要因素为血浆中的药物浓度及保持时间。其他诱因为肾病、新生儿肾未成熟、年老、早有耳聋及两种或两种以上耳毒药物的合用, 因此, 应酌情减少剂量。

耳毒反应的表现, 常首先出现高膜率音减退, 但可逐次影响所有音频。不可假定耳鸣必出现于耳聋之前, 或等待听力图有改变

后再停药，这都不安全。停药后耳聋仍可进展，以至于全聋；甚至停药后耳聋才开始出现。这种耳聋尚无有效治疗方法。可伴有眩晕，链霉素常先引起眩晕，继有耳聋。这种耳聋常为永久性。

为了避免耳毒作用，应注意以下几点：(1)用最小的有效剂量，尽可能短期应用；(2)避免连续或同时应用其他耳毒药物；(3)有肾功能衰竭者，应特别注意；(4)用药时询问病人有无耳压迫感或耳鸣，如有发现，应即停药；(5)至少每周检查一次听力及肾功能；(6)病人已有耳聋者，应特别注意。

链霉素：为一种较安全的耳毒药物，因常首先发生眩晕。此药对前庭系的亲和力大于听系统。

每日用药1克，为期1月，发生眩晕的危险较小。如每日用药2克，到第二周即发生眩晕。Barr谓总量不超过60克，每日用药0.5~1克，前庭症状的危险较小。间断用药较之每日用药，较少出现毒性症状。建议儿童用量为15~30毫克/公斤体重。早产儿及新生儿酌量减少剂量。注意以上各点之后，发生耳聋者极少。但如注射链霉素于椎管内，可致严重耳聋。

曾观察妊娠期用链霉素对胎儿耳的影响。Robinson报告用链霉素16及26克后。可致婴儿完全性耳聋及耳变温试验无反应。谓发生者极少。Conway观察17个儿童，其母于妊娠期曾用过链霉素，发现有真正、轻度的平衡及听力障碍。

卡那霉素：用之得当，其毒性不如其他耳毒药物之甚。成人每日1~2克，可用到7~10日。肾功能不足者，虽用5克，亦可致聋。年轻、肾功能良好者，至少须用到32克，才能发生耳聋，有些病人甚至可耐受到用量134克才出现耳聋。新生儿感染用卡那霉素治疗，根据长期观察，每日用量至12~15毫克/公斤体重，仍未发生耳聋。

因卡那霉素不与血清蛋白结合，故可用

腹腔透析法将其排出。卡那霉素通过胎盘的量不很大。

新霉素：开始倡用时，多为注射剂，在4日内虽只用8克，亦发生耳聋，现今只限于局部应用。卡那霉素的抗菌谱与之相同，但毒性较少。此药在胃肠道仅有8%可吸收，但如胃肠有病变，如经反复应用，血液中亦可达到有毒浓度。长期腹泻用新霉素治疗，或反复用新霉素液灌洗肠道，亦报告有发生耳聋者。一如其他耳毒药物，新霉素伤害耳蜗毛细胞，致发生永久性耳聋。

庆大霉素：为一种新抗菌素，对革兰氏阴性菌感染有效，特别是绿脓杆菌、变形杆菌及大肠杆菌。其严重副作用为对前庭的损害。为了减低耳毒性，建议血清浓度每毫升为10~12微克。此药亦可发生耳聋及肾脏损害。

其他耳毒药物

多粘菌素B：所幸其耳毒性已在豚鼠注射试验发现，故在人类只限于局部应用。

紫霉素：这种抗痨药物如用之过久，可引起眩晕及耳聋。

万古霉素：静脉注射后，如达到高血清浓度(80~95微克/毫升以上)，可引起耳聋。用之于有肾功能不足者，低血清浓度亦可发生耳聋。

氮芥：如用致死量以下的大剂量，可以发生耳鸣、眩晕及耳聋。

氯喹：曾用以治疗红斑狼疮、类风湿性关节炎、疟疾及厚皮病。可发生耳毒症状及典型的颞骨改变。孕妇用此药，可经过胎盘，影响胎儿的耳部。

利尿酸：为一种新利尿剂，可引起耳聋，多出现于用大剂量后或因肾功能差、血清浓度甚高者。此药可使内耳毛细胞发生退变。

1-2 耳毒性药剂

(Marlowe FI, Otolaryng Clinics North Amer, Oct, 1978, 791~800, 11:3)

从世界文献732篇的报道(1966~1971),

可了解耳中毒问题的重要性。从这些文献中,已列出97种不同的耳毒药物,包括不同的药类,如强壮剂、麻醉剂、抗惊厥药、抗糖尿病药、抗肿瘤药、避孕药、镇静剂、止痛剂等(表1)。这些耳毒药物的恶果,在临床上表现为耳鸣、耳聋及眩晕的症候群。但各种症状的程度并不一致,各种药物之间的差异很大。耳聋常属感音神经性;可为暂时性,如继用水杨酸盐、奎宁,或强效利尿剂;或为永久性如重金属制剂或氨基甙抗菌素。用药时耳聋即很明显,但停药后耳聋可继续进行,甚至用药后经过很久时间才出现耳聋。耳鸣常伴同耳聋发生,常发生于耳聋之前,但在特殊情况下,耳鸣亦可为唯一的症状表现。眩晕常伴有耳聋,在因链霉素及庆大霉素中毒时,可发于耳聋之前,根据已知这些药物的主要前庭毒性作用,可以预见有上述情况。

表1:耳毒药剂

强壮剂

Amphetamine (苯齐巨林、苯丙胺、非那明)

Caffeine (咖啡因)

Dimorpholamine

止痛药

柳酸盐

aspirin (醋柳酸)

Salicylic acid (柳酸)

Sodium salicylate (柳酸钠)

其他止痛药

Clonixin

Fentanyl (芬太尼)

Morphine (吗啡)

麻醉剂

Cocaine (可卡因)

Garrot

Lidocaine (利多卡因)

Procaine (普鲁卡因)

Tetracaine (的卡因)

抗菌素

Actinomycin (放线菌素)

Aminosidine

Ampicillin (氨苄青霉素)

Capreomycin (卷须霉素)

Cephaloridine (头孢利素)

Cephalothin (头孢金素)

Chloramphenicol (氯霉素)

Colistin (抗敌素)

Dihydrostreptomycin (双氢链霉素)

Florimycin

Framycetin (法兰霉素)

Gentamicin (庆大霉素)

Kanamycin (卡那霉素)

Lincomycin

Nalidixic acid

Neomycin (新霉素)

Paromomycin (巴龙霉素)

Penicillin (青霉素)

Polymyxin B (多粘菌素B)

Rifampicin (利福平)

Ristocetin (瑞斯托菌素)

Spectinomycin

Streptomycin (链霉素)

Tobramycin (托布霉素)

Vancomycin (万古霉素)

Viomycin (紫霉素)

抗惊厥药

Amino-oxyacetic acid

Carbamazepine

Diphenylhydantoin (苯妥英钠)

抗抑制药

Imipramine Hcl (丙咪嗪盐酸盐)

抗糖尿病药

Insulin (胰岛素)

R₉₄

抗组织胺药

Dimenhydrinate

抗炎药

Chymotrypsin (糜蛋白酶)

Fluorometholone

Ibuprofen

Indomethacin (消炎痛)

Mefenamic acid

Monophenylbutazone (单保泰松)

抗疟药

Chloroquine (氯喹)

Quinine (奎宁)

16-126RP

抗肿瘤药

Mechlorethamine

Nitrogen mustard (氮芥)

抗寄生虫药

A-16612

Oil of chenopodium (土荆芥油)

Quinacrine (阿的平)

Thiabendazole

抗结核药

Ethambutol (乙胺丁醇)

Isoniazid (异烟肼)

PAS (对氨基柳酸)

Thiacetazone

心血管药

Chromonar

Digitalis (洋地黄)

Hexadimethrine bromide

Propranolol (心得宁)

Quinidine (奎尼丁)

避孕药

利尿药

Acetazolamide (醋氮酰胺)

Ethacrynic acid (利尿酸)

Furosemide (利尿灵)

重金属药

Arsenic (砷)

Cobalt (钴)

Lead (铅)

Lithium (锂)

Mercury (汞)

Thorium dioxide (二氧化钍)

镇静剂

Alcohol (酒精)

Droperidol

Pentobarbital (苯巴比妥)

Thalidomide (反应停)

其他化学药

6-Aminonicotinic acid

Aniline (苯胺)

Benzene (苯)

Carbon disulfide (二硫化碳)

Carbon monoxide (一氧化碳)

Carbon tetrachloride (四氯化碳)

Chlorophenothane (滴滴涕)

Cyanide (氰化物)

Dimethyl sulfoxide (二甲亚砷)

Dinitrophenol (二硝基酚)

Lysergide

Nicotine (烟硷)

Tobacco (烟草)

抗菌素

抗菌素在耳毒药物中，仍为最重要的一类，所有氨基甙抗菌素，虽存在小的差别，在耳毒方面，可视为一类，基本上均具有相同的后果，这类药物包括链霉素、双氢链霉素、卡那霉素、庆大霉素、新霉素、托布霉素及巴龙霉素。从个体差别看来，双氢链霉素及卡那霉素以作用听系统；链霉素及庆大霉素对前庭系的毒性最大；其他本类药物对前庭系及听系具有同等的毒性作用。应该注意，一种药物虽以作用于前庭系为主，并非对听系毫无作用；实际上曾有异常敏感的报告，即某一病人用链霉素后有重度耳聋，而对前庭系并无明显影响。用双温变温试验，未发现前庭功能减退。

听力影响

耳中毒的最早听力损害征象为耳鸣，虽然亦可无耳鸣，即有耳毒后果，但耳鸣的出现可以推断为耳蜗中毒的迹象。耳聋为感音神经性，最初影响高频听力，直到中毒已很明显，则较低频率音亦发生障碍。当损害进

展更为严重,则将丧失全部有用听力。早期查出虽很重要,但较困难。早已认识到人耳可听到的频率,高达20000Hz,但电测听试验最高仅能查到8000Hz,可知采用常规电测听监护时,亦难测出已存在的耳损害。另一诊断困难的事实,为病人常不注意有听力障碍,直到听力丧失在30dB以上,已侵及3000~4000Hz以下的频率,才有所察觉。虽然耳聋偶可恢复,但常为永久性。耳聋发现愈早,其恢复的预后愈佳。

在停用抗菌素后,其症状常不再进行,但双氢链霉素较特殊,停药数月之后,症状才出现;或早已停药,两耳聋尚在进行中。以前认为这种情况归咎于选择性神经中毒,侵犯第Ⅷ颅神经所致。以后发现上述论点不正确,已证实初发病变位于耳蜗内及其相关组织,并未侵及蜗后神经通路,用氨基甙抗菌素后所致耳聋病人的测听结果为SISI阳性,Békésy听力图Ⅰ型及ABLB试验(alternate binaural balance tests)阳性,以上均表示耳蜗为病变之所在。

前庭功能影响

在氨基甙类抗菌素中,链霉素及庆大霉素为主要致发内耳前庭部病变者。虽然这些药物到后来亦侵及听系统,开始只发生耳鸣及眩晕,或其他失平衡的有关症状。应当注意,前庭症状常甚微妙,并无旋转性眩晕中所伴发的典型旋转感。开始病人仅诉有不稳感或步履失常,描述地下或地板波动。这些不太常见的动幻觉,仍然应视为真正眩晕的形状。在监护采用这些特殊药物的病人时,变温试验并作系列ENG,较之常规的整套听力检查,有更大价值。

耳中毒的组织改变

关于耳中毒后的组织学改变,目前主要从病人的颞骨检查及动物实验所获得。光学显微镜所见为病变位于内耳感觉上皮。主要毒害耳蜗的药物,有外毛细胞损害;主要作用于前庭器的药物,病变位于壶腹嵴毛细胞及球囊、椭圆囊斑的毛细胞。电镜检查可见

线粒体、胞浆水肿,细胞核变形、固缩,胞浆内容物外突至内淋巴中,致细胞溶解。柯替氏器的改变亦相似,最早的变化见于第一排外毛细胞,俟改变已显著,其他外毛细胞亦逐渐被侵犯,最后所有外毛细胞退化,而内毛细胞似乎完全正常。至终期,内毛细胞亦遭破坏,整个柯替氏器萎缩,支持结构亦虽退变。至此期,神经退化,螺旋神经节萎缩。

耳中毒的机理

其机理为选择性中毒,因此,一些生物体、细胞或生化过程受到影响,而附近的其他组织则不受影响,为何1个毛细胞在其他细胞之前被破坏,毛细胞先于邻近支持细胞受侵犯,其最终解答为在个别细胞之间,存在着细胞学和生物化学的差异。

氨基甙抗菌素一般在肠道中不易吸收,故常作注射用。但为了治疗肠道感染,也作口服用,如服用过久或肠粘膜高度充血,则吸收药物量增加,可以达到中毒性血液浓度。在肾功能较差者,尤为重要。虽然药物的吸收量较小,但排泄障碍,致易积蓄于体内,终将达到中毒性浓度。局部应用这些药物时,吸收至血液者很少,但如用于皮肤烧伤或用作创腔的冲洗,亦可吸收至血液中,达到中毒性浓度。

因抗菌素所致耳毒性改变多为不可逆性,而且无有效的治疗,故注意力尽可能集中在预防上。为此,已注意到某些重要因素。有关氨基甙抗菌素中毒的病因有:存在他种耳聋如老年性聋或听损伤;同时用或先已用过其他耳毒药物及年老病人。这些药物要进入内耳液中,必先有高血浓度才能致此。血中浓度则依血液的pH值、电解质成份及血气成份而定,这些因素可直接影响其弥散率或影响血清蛋白与药物的结合。例如采用庆大霉素时,血浓度高峰超过10微克/毫升血液时,才能杀菌,可见具有一定的安全境界。

因为这类药物大多数依原样从尿内排出,故建议对肾功能的减退应有所估计;以便减少用药剂量。据多数观察,肾功能减退,注射药物后,并不改变血内药物浓度的高峰,但使血浓度下降缓慢,所以改变药用量时,只需减少注射次数,而不减少注射时的药量。

对病人采用此类药物治疗时,有建议进行电测听监护,虽然尚存在一些缺陷,或者仍为一种有用的辅助法。早已提到,有些药物仅在已发生较重的前庭中毒后良久才影响其听力。再者,有些病情较重者,标准的测听试验难于进行。最后,测听检查一旦已发现有听力下降,任何有效措施均难于奏效。即使立刻停药,甚至用透析法清除血内药物,仍遗留相当药量于内耳液中,可致内耳终器的进行性及完全性破坏。

采用链霉素及庆大霉素时,前庭功能试验较之听力监护,对观察耳功能的早期损害,更为有用的指征。即时停止用药虽不能终止前进系的毒性作用,但可避免耳蜗的损害。

非氨基甙抗菌素具有耳毒作用者,时有报告,红霉素(erythromycin lactobionate)静脉内注射,可发生可逆性感音神经性耳聋。用二甲胺四环素(Minocycline)后,可发生头轻、眩晕,可伴有前庭功能试验异常。这些症状为暂时性,继续用药后,可以消失,症状也可持续数日,停药后常很快消退。

利尿剂

利尿酸(Ethacrynic acid)为新近所合成前强力利尿剂,为一种“袢抑制”类。另一种强力利尿剂名利尿灵(furosemide),其结构与利尿酸迥然不同,但二者的作用方式及处所相似。这些药物常用于治疗各类水肿,其作用似为在肾脏Henle氏袢处抑制钠的再吸收。以上二药可口服或作静脉注射,在胃肠道中很快吸收。

静脉内注射大剂量利尿酸后,可即时出

现耳毒症状,如耳鸣、眩晕及耳聋,特别是易发生于尿中毒的病人中。这些症状常为暂时性,在数小时内,听力恢复正常,但用大剂量后,近亦报告有永久性耳聋者。采用大剂量利原灵后,曾有相同症状的报告,但迄今尚未见有永久性耳聋者。因有关的报告不多,尚未查出耳聋曲线的特型。

在动物试验中,曾用光学显微镜及电子显微镜观察其组织改变,其主要改变为血管纹的变形。大量、长期用利尿酸后,亦偶有报告外毛细胞受伤害者。在动物试验中的组织化学观察,显示呼吸酶系统发生障碍,特别是在柯替氏器(外毛细胞)及血管纹中的琥珀酸脱氢酶(Succinodehydrogenase)及三磷酸腺苷酶(adenosine triphosphatase)。因为血管纹保持内淋巴中的电解质成份,曾假定所见的耳毒症状继发于内淋巴中离子成份的改变,动物试验已证实电解质的改变,即采用利尿酸后内淋巴中钠含量显著增加。听功能的恢复似与血管纹中电解质的恢复至正常相一致。同样的电解质紊乱,可以解释毛细胞的神经生理功能的改变。

管观察到同时使用利尿酸及任一种氨基甙抗菌素时,具有明显的追加作用。虽然所用剂量远在毒性浓度之下,如采病人曾用氨基甙抗菌素者,注射大剂量利尿剂后数小时,即出现毒性反应。所致耳聋,可为永久性,耳蜗的损害与单由抗菌素所引起者相似。

镇痛剂(柳酸盐)

此类药物中最常用者为醋柳酸(阿司匹林)及柳酸钠,但其他柳酸盐如甲基柳酸盐亦可发生中毒(意外或自杀意图)。这些药物在肠道内很快吸收,在肝内发生代谢,由尿中排出,显然此类药物发生听功能后果的机制不明,但对其毒性的认识将近100年之久。主要的耳毒后果为耳鸣,常述为高频的“铃声”或为“嘶嘶声”噪声,常为两侧性。有些敏感病人,虽服用1~2片药,亦可出现症状。柳酸盐类所致耳鸣属可逆性,

停药后, 耳鸣很快消失。

除耳鸣之外, 亦可发生暂时性听力障碍, 其程度与血内浓度成正比, 和耳鸣一样, 常为可逆性。但曾报告柳酸盐中毒后幸存者, 耳聋为永久性。据对柳酸盐耳中毒的仔细观察, 发现耳聋为完全可逆性, 两侧对称, 纯音测听所见为所有频率下降30~40dB的感音神经性耳聋。停药后, 听力迅速恢复至正常, 与其他耳毒药如氨基甙抗菌素截然不同, 认为此种差异系柳酸盐类的快速代谢及排出所致。据推论, 柳酸盐的作用系改变关于三磷酸腺苷的酶能量过程, 因而改变耳蜗生物学及生物化学性能, 故降低听力。

因柳酸盐所致耳聋病人的进一步电测听结果为 SISI 试验阳性, 变温试验阳性, 语音分辨率减低, 所有这些试验提供间接证据, 病变位于耳蜗部。但用光镜及电镜观察, 未发现耳蜗有组织学改变。

抗疟药

奎宁为此类药物的最常用者, 在一些敏感的病人中, 虽饮用金酒及强壮鸡尾酒内所含的微量奎宁, 亦可发生耳鸣, 发生永久性听力障碍者极少, 经试验观察, 中毒部位为螺旋神经节, 而非在感觉神经上皮处。曾报告妊娠时服用此类药物, 小儿出生后有先天性耳聋及耳蜗发育不全。氯喹为一种合成的抗疟药, 曾报告可发生永久性耳聋。

化学物及金属

重金属及有机溶剂中毒可引起前庭及耳蜗功能障碍, 以前庭功能紊乱为主。最常易发生中毒者为砷、钴、铅、锂、汞及二氧化钍。化学物则有二硫化碳、一氧化碳、苯、四氯化碳、烟硷及烟草。经仔细观察一些有机溶剂的慢性毒性作用, 推测其病变位于脑干的核网质, 不一定位于内耳。

其他药物

近年报告孕妇用反应停治疗后, 所生小儿可有先天性耳聋, 可能继发于耳蜗先天性畸形之后。口服或注射乙醇后, 可出现眩晕及眼震, 或因药物直接作用于前庭器所致。

这些症状与烟硷及烟草有关。

1-3 耳毒药物

(Ballantyne, J: 10 Ototoxicity; Recent Advances in Otolaryngology, P. 163, Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1973)

“耳中毒性聋现象可追频至美洲哥伦布前药典中所提及土荆芥及金鸡纳皮的应用。惜远古有史实可查者非常之少, Shamans 人首先提到土荆芥油及金鸡纳皮对病人听力的不良影响, 早已散失于史前雾霭之中。柳酸盐的耳毒作用虽似为较新的认识, 但亦古即有之。直至近代才发展……高疗效, 具有永久性耳毒作用的制剂。这些即为基本的抗菌素”(Hawkins, 1967)。

这些基本的氨基甙抗菌素为耳毒药物的最重要者。但已知许多其他药物亦可引起听力损害, 其轻重、久暂不一。

一、药物种类

(一) 全身用药

1. 柳酸盐: 因其应用较广, 故很重要。口服后可致耳聋, 偶尔发生于局部应用中, 如含此药的复合油膏 (Perlman, 1966)。虽然耳聋常为可逆性, 其听力恢复可延迟或不完全, 亦有报告因柳酸盐治疗引起永久性耳聋者。

2. 抗原虫药: 如用于治疗疟疾的奎宁及氯喹, McKinna (1966) 曾报告婴儿2例有先天性耳聋者, 其母于产前曾用大剂量奎宁, 试图堕胎。此2例均在螺旋神经节细胞处发现退变。氯喹所致耳聋常为不可逆性。

3. 反应停 (钝化物): 在耳科中虽然已知此药有引起先天性外耳道闭锁的趋向, 但 Livingstone (1965) 所报告的28例钝化物中毒耳, 约1/4的病人也有不同程度的感音神经性耳聋。这种众所注意的药物实很重要, 至少在大不列颠为了反应停事件, 曾成立一个药物安全委员会。

4. 细胞毒性药物：用氮芥作区域性灌注后，曾有几例报告发生感音神经性耳聋者。并在柯替氏器中发现有组织病理学改变。

5. 抗肝素化药物：Ransome 等 (1966) 报告数例感音神经性耳聋，为由一种抗肝素化药 hexadimethrine bromide (Polybrene) 所引起。患肾功能衰竭病人需用血液透析治疗，在治疗过程中，给肝素以作抗凝剂，14 例曾用抗肝素化药物，其中 6 例发生不同程度的感音神经性耳聋，常较严重，其中 1 例曾作颞骨的组织病理学检查，所见改变包括柯替氏器、血管纹、螺旋神经节轻度退变，前庭膜增厚、内淋巴囊破裂变形、耳石斑半规管胶状顶处上皮结缔组织有渗出物。

6. 利尿剂：近据报告许多病人用利尿剂者并发感音神经性耳聋。利尿剂为一种强利尿剂，用口服或经静脉注射。Maher 等 (1965)，Schneider 等 (1966)，Schmidt 等 (1967) 及 Ballantyne (1970) 曾报告用此药后，发生暂时性耳聋。1969 年，Pillay 等报告 5 例尿中毒病人，用利尿酸之后，3 例发生永久性聋。Matz 等 (1969) 曾报告 1 例仅用利尿酸 50 毫克作静脉注射，10 日后死亡，病理检查发现柯替氏器的外毛细胞有严重破坏，但内毛细胞正常。

Venkateswaran (1971) 报告一中年女性病人，患慢性肾功能衰竭用利尿灵（呋喃苯胺酸）作静脉注射，后发生重度暂时性耳聋。Lloyd-Mostyn 等 (1971) 亦报告 1 例用利尿灵大剂量静脉注射后，并发永久性耳聋，1 耳听力部分恢复，另 1 耳无变化。

7. 抗菌素：在致聋方面，抗菌素为最重要的药物，几乎任何抗菌素均可引起感音神经性耳聋，即使一些认为最无害的，偶尔亦可发生不良后果。

Morrison (1970) 曾报告 1 例少见的感音神经性耳聋，患者女性，17 岁，曾用氮芥青霉素治疗扁桃体炎，在治疗过程中，并发全身皮疹、高热、两眼失明、两侧神经性耳聋及眩晕。耳部病变属蜗后性，为过致反应

所引起。经用强的松治疗后，听力恢复良好。

据观察用大剂量氯霉素后，亦可发生感音神经性耳聋 (Gargye 等, 1959)。

但氨基甙抗菌素为其中的主要耳毒药物，均属于链丝菌的抗菌素，在微生物学、药理学及毒性反应各方面，相互关系密切。Leach (1962) 经过深入研究，发现 9 种抗菌素，多数为氨基甙类，注射应用后，对迷路有不同程度的毒害作用。计有：链霉素、双氢链霉素、新霉素、紫霉素、法兰霉素、万古霉素、卡那霉素、瑞司托菌素及多粘菌素 B。另外，应加上庆大霉素。

所有氨基甙抗菌素具有损害内耳的性能，某些（特别是链霉素）主要伤及迷路的前庭部分，另一些则以影响耳蜗部为主。

链霉素的柯替氏器毒害后果，以在婴儿中更为明显。Székely 等 (1965) 检查 84 个儿童，年龄在 6~8 岁之间，在婴儿时曾用过链霉素治疗，其中 43 例有高频的听力减退，仅 14 例有前庭损害迹象。

链霉素亦可经过胎盘，达到足以损害胎儿耳部的浓度。Robinson 等 (1964) 在学龄前儿童有听力减退的 300 例中，发现 2 例耳聋与母体妊娠时用过此种药物有关。双氢链霉素亦可通过胎盘 (Kern, 1962)。

这类药物具有最大的耳蜗毒性者为卡那霉素及新霉素。试用一年之后，Finegold 等 (1958) 即报告 106 例用卡那霉素治疗者，22 例发生耳聋。多数为高频率音减退，仅 4 例较轻微。1 年之后，Hawkins (1959) 报告 1 例因卡那霉素致聋，出现耳蜗损伤征象后即停药，耳聋得以恢复。

Carr 等 (1950) 报道 6 例结核病人，用新霉素注射治疗 4~6 周，内 4 例发生部分但不可逆性感音神经性耳聋。Waisbren 等 (1950) 报告 63 例用新霉素短期内治疗后，4 例发生耳聋。

多数新霉素耳中毒的早期报告，以注射给药为主，长期认为此药在肠道中不吸收，

谓口服较安全。Meyler等(1968)曾写道：“因为新霉素注射的临床中毒现象显著，目前此药仅作为局部应用。”但并不如此，仍广泛应用于肝功能衰竭的病人中，而且长期用作口服。这种病人偶可发生耳中毒现象，Last等(1960)及Halpern等(1961)即有报道。

Ballantyne(1970)报告13例用口服新霉素治疗肝功能衰竭者，6例并发感音神经性耳聋。其中4例(图1，前4)的肝病并发门全身静脉系脑病(PSE)，但无腹水，此数例仅用新霉素治疗；另2例(图1，后2)的肝病并发PSE及腹水，曾口服新霉素及利尿剂治疗，可以看出，耳聋的发生率及程度与用药的剂量关系不大。

(二)链丝菌属抗菌素的局部应用

氨基甙药物的局部应用并不十分安全，曾报告关节腔内注射、外科伤口灌洗及烧伤病人的浅表敷用，均可发生耳聋。支气管内及胸膜腔注射后，药物极易吸收。如Fuller(1960)报告2例患支气管扩张的患儿，用新霉素作雾化治疗，每日数次，后并发感音神经性耳聋。用新霉素作直肠及结肠内灌注亦可发生耳聋(Fields, 1964)。

耳局部用药，不论滴耳剂，或在镫骨切除术、乳突凿开术或鼓室成形术中用药置于中耳腔，均有潜在性耳毒作用，渐已引起重视。

Ransome(1970)报告1例用Sofradex滴耳引起重度的感音神经性耳聋。这药的主要成份为法兰霉素，早已知注射后，可以引起耳毒反应。

Engström(1972)进行动物试验，用氨基甙抗菌素滴入中耳，可以引起柯替氏器的毛细胞损害。

Bicknell(1971)报告97例进行单纯鼓膜修补术者，其中14%并发感音神经性耳聋，其共同点为术前曾用洗必太酒精消毒耳部。

关于明胶海绵对内耳的潜在性恶果，曾多有论述。但很少注意在制作明胶海绵时，

已加入甲醛。Shenoi(1972)曾用猫作观察，切除镫骨后，置入前庭窗处不同量的甲醛，耳蜗内可以发生轻广泛的退变。如仅用少量甲醛或以纯明胶置入前庭窗，则不致发生上述改变。

二、耳中毒的组织病理学

原来认为链霉素的耳毒作用为第Ⅷ颅神经炎所致；但后来Causse'(1949)查出原发病变实为毛细胞的退变，此点已经动物试验及人类的颞骨观察所反复证实。

Engström等(1965)及Kohonen(1965)提出一种表面制备法作观察，这是一种快速、简单、适用于毛细胞损害的观察方法。用豚鼠较理想，因其内耳毛细胞的排列型较恒定(图2，上)。

豚鼠用卡那霉素处理现后，最早的改变为外毛细脑的正常“W”毛形紊乱，继有进一步退变，后来使细胞完全消失。毛细胞消失后，代之以“指形疤痕”(图2，下)。毛细胞损害范围，可用耳蜗图或耳蜗细胞图精确地记录下来(图3)。

Kohonen(1965)采用这种方法观察，发现注射每一种下列药物——新霉素、卡那霉素及法兰霉素，所致柯替氏器感觉细胞退变型极为一致。耳蜗底转(周)的外毛细胞先遭损害，渐向蜗顶进行。内毛细胞的退变迟于外毛细胞，其进程恒定，是与以上相反，病变始于蜗顶，渐向底部进行。

神经损伤的形式与感觉细胞的改变一致，所以神经病变系继耳蜗改变所发生。

卡那霉素对人耳的毒性改变与动物试验中所引起者相似。

三、达到内耳的途径

注射耳毒抗菌素或局部用于身体其他部位，药物达到内耳可能有以下各途径：(1)由血行至内耳液；(2)硬膜内注射药物，可显著地增加其毒性反应，药物可经脑脊液及外淋巴直接进入内耳；(3)从螺旋韧带血管

分泌至外淋巴中；或从血管纹进入内淋巴；
(4)另一可能的进路为经基底膜的螺旋血管，进入柯替氏器淋巴。

将链丝菌属抗菌素置于中耳内：透过蜗窗膜或前庭窗环韧带→外淋巴→前庭阶→穿透前庭膜→内淋巴间隙→柯替氏器。

氨基甙抗菌素在内耳的排出可能经过血管纹的再吸收，但血管纹可由毒性产物所损伤，于是减低其再吸收能力。因此，药物从内耳液的排出，缓于血液的排出，内耳的含药浓度必较高，为时亦较长。

四、耳毒性作用机理

药物对内耳毒性作用的确切机理，尚未十分明瞭，柳酸盐及奎宁有收缩柯替氏器血管的作用，但链丝菌属抗菌素，可直接毒害毛细胞。

虽然尚难查出氨基甙抗菌素阻滞某一确定代谢过程或某种酶系统，据认为对感觉细胞所发生的毒性后课，与其抗菌性能相同——即抑制蛋白的合成。Spoendlin(1966)在猫试验中用电镜观察，发现受损害细胞中，最受影响的细胞器为细胞核及核糖体，二者均可合成蛋白。

五、耳中毒性聋的临床现象

耳中毒的最早症状常因高频耳率鸣及诉眩暈。前庭功能紊乱常可代偿，但对听力则有较严重的后果。有些家族对氨基甙药极易发生毒性反应，在老年人中，用一般剂量即可使血内达到有害的浓度。

(一)毒性后果的潜伏期

链丝菌属抗菌素所致耳聋，常在较长的潜伏期后出现，如继续用药治疗，耳聋常渐渐加重。耳聋亦可在停药一段时间之后才出现，或停药后，耳聋仍继续恶化。Gonzalez等(1972)曾观察卡那霉素对豚鼠的耳毒性。每一动物接受同一剂量的药物，但停药后，处死动物的时间则在1~12周之间。所有停药后8周以上处死者，显现有毛细胞及蜗神

经的进行性破坏。

(二)耳聋的性质

柳酸盐所致耳聋可为单侧、永久性；或为双侧、可逆性。奎宁中毒性耳聋，主要影响低频率音。

氨基甙抗菌素所致感音神经性耳聋，主要影响高频率音(图1)，并有重振现象(Lidén, 1954)。

六、耳毒药物的协同作用

同时应用几种耳毒药物，或序贯给药，对耳蜗可发生协同性损害。Nilges等(1971)曾述及一卡那霉素的耳中毒病人，8周之前曾先用过抗疟药，二者在耳蜗内起到协同作用。如先用一种耳毒抗菌素治疗，可使耳蜗对以后用另一种药更加敏感。

从动物试验表明，遭受噪声可诱发耳部的抗菌素伤害，听损害与耳蜗毒性损害可为成加反应。

七、肾功能状态与耳毒作用

毫无疑意，肾功能紊乱可显著地加重耳中毒的危险性。因为一些主要抗菌素由尿中排除，任何肾功能减退，均可出现高血浆浓度。许多观察者强调指示，病人有肾功能紊乱者，对新霉素的毒性特别敏感，而且许多耳毒抗菌素对肾脏亦有毒性。

综合以往的观察结果，可以看出肾脏能否排出链丝菌属抗菌素，至少在某些方面决定个体对耳毒药物损害的感受性。肾功能衰竭的其他因素，如电解质平衡的改变，亦可诱发耳毒性反应。Polybrene、利尿酸、利尿灵用于肾功能衰竭的病人，曾报告可致耳聋，但未见报告用之于其他病情者。Polybrene广泛应用于心脏直视手术中，上述两种利尿剂亦常用于充血性心脏衰竭病人。

八、耳毒性作用的预防

除非病情十分需用，应避免用一般的耳

毒药物，特别是氨基甙类药物。有肾、肝功能衰竭者，幼儿或老人，孕妇，均在忌用之列。

如病情必须应用耳毒药物时，医生应常询问病人的耳部症状，并定期作电测听监护。给药的剂量及时间应尽量减至最低有效的限度。即使为局部用药，剂量亦应限于全身应用的安全量。

对患感音神经性耳聋原因不明者，应详细询问以往及近期的治疗情况。

症状出现有一定潜伏期，使处方的医生完全未注意到他对病人造成这种并发症。再者医生处方给一些复合制剂时，不一定了解其成份及可能发生的副作用。

耳科医生应提醒其他科的同事，注意他们处方用药的潜在性危险。

Engström 的表面制备技术为估计柯替氏器毒性后果的快速、简单、精确方法，将来可用以对新抗菌药，应用于临床前的评

价。可以链霉素及卡那霉素为标准，新药品对前庭系至少应如链霉素一样安全；对耳蜗要比卡那霉素更安全，才能试用于临床(Hawkins等，1967)。样这，可避免内耳终器将遭受另一些药物的损害。

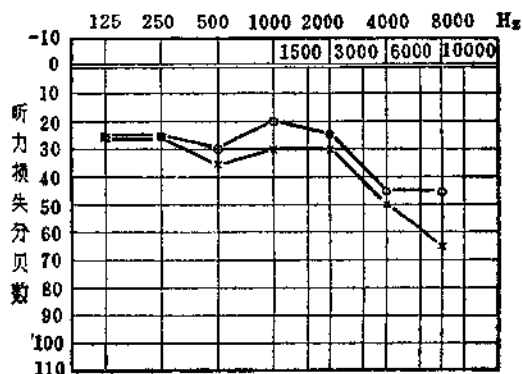


图1-C：口服新霉素后的听力改变 (BW)

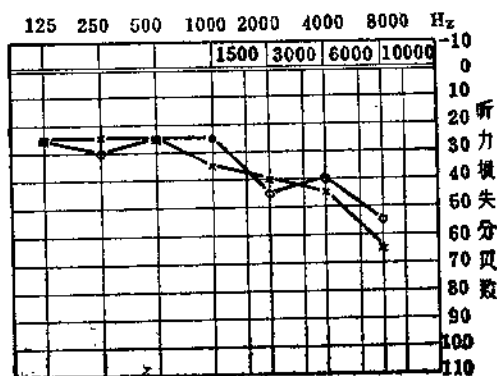


图1-D：口服新霉素后的听力改变 (SS)

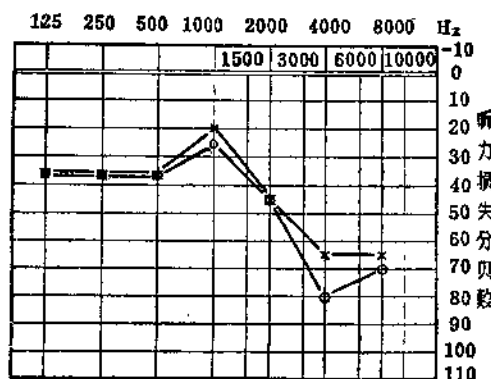


图1-A：口服新霉素后的听力改变 (FP)

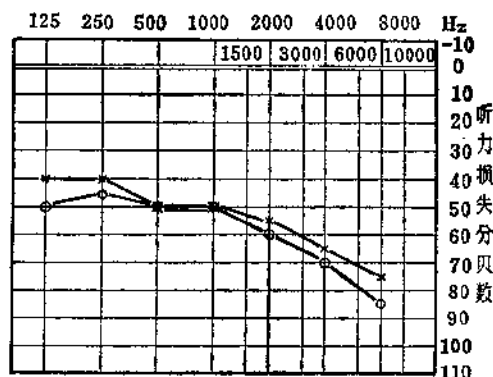


图1-B：口服新霉素后的听力改变 (TM)

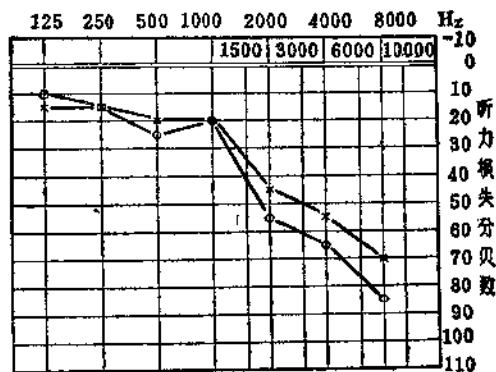


图1-E：口服新霉素及用利尿剂后的听力改变 (JB)