



耳鼻喉科学 新理论与新技术

王正敏 ◎ 主编

*NEW THEORY AND
TECHNOLOGY OF
OTOLARYNGOLOGY*

Y498/12

上海科技教育出版社

责任编辑 方婷嫒

耳鼻喉科学新理论与新技术

王正敏 主编

上海科技教育出版社出版发行

(上海冠生园路 393 号 邮政编码 200233)

各地新华书店经销 上海市印刷六厂印刷

开本 787×1092 1/16 印 张 22 插页 5 字数 550000

1997 年 12 月第 1 版 1997 年 12 月第 1 次印刷

印数 1—4000

ISBN 7-5428-1558-X/R • 92

定价: 42.00 元

前 言

现代科学技术给耳鼻喉科学的发展提供了新的机遇。以下事实可资例证：分子细胞学水平研究的内耳毛细胞再生机制、电脑化的听力学检测技术和助听器选配、生物材料和组织工程在头颈再造外科中的应用、微件工程光导纤维的内窥镜、显微激光镡骨外科、微电子学耳蜗植入和以神经生物学为基础的面神经和眼运动神经的重建等。

如同其他临床学科，在耳鼻喉科学领域中不断引进和运用现代科技成果，必然导致整个学科的迅速提高和发展，并使学科中某些著名的、视之为经典学说或理论的面貌为之一新。例如耳蜗主动机制和耳声发射的发现，补充了 60 年代诺贝尔奖荣膺人 Békésy 关于听觉行波理论基膜调谐原理的不足。

耳鼻喉科学与现代高新技术结合的成果是令人瞩目的，与之同步形成的众多新概念和新原理将导致其最终体系——新理论的产生。

本书作者尝试编集本学科在上述方面的进展供同道们参考，以期共同奔向科学发展更辉煌的新世纪。

王正敏

上海医科大学附属

眼耳鼻喉科医院

1997 年 6 月

编写者

(按章次先后为序)

张天宇	医学博士	王 薇	教授
王正敏	教授、医学博士(苏黎世大学)	黄鹤年	教授
敖华飞	医学博士	孙济治	教授
王德辉	医学博士	魏春生	主治医师
朱家珠	教授	周 娴	主任医师
王胜资	副教授、医学博士	丘明生	教授
迟放鲁	副教授、医学博士	陈莲华	医学博士
陈 兵	主治医师	沈 雁	副教授、医学博士
陈玉琰	教授	戴春富	医学博士
张玉海	医学博士	王纾宜	副主任医师
潘世恺	副教授、医学博士	金杏泉	教授
张重华	教授	肖常思	教授
郑春泉	副教授、医学博士(日内瓦大学)	杨绪霞	主任医师
张孝通	教授	吴俐雯	主任医师
黄昭鸣	医学博士(华盛顿大学)	罗道天	教授
		韦 蕾	副教授、医学博士

学术秘书
迟放鲁

目 录

第一章 耳和听觉.....	1
第一节 内耳免疫学	1
一、自身免疫与内耳免疫	1
二、自身免疫性内耳病	3
三、自身免疫性内耳病的诊断和治疗	5
第二节 内耳细胞分子生物学.....	7
一、内耳毛细胞再生研究	7
二、内耳毛细胞电生理研究	10
第三节 耳毒药理	15
一、耳毒药物代谢动力学	16
二、耳毒性药物机制	16
三、耳毒药物症状	18
四、耳毒药物监测和预防	18
五、耳毒药物预防和治疗	19
第四节 胆脂瘤	21
一、胆脂瘤成因的基础研究	21
二、胆脂瘤的处理	21
第五节 听骨成形术	23
一、听骨成形生物材料进展	23
二、听骨成形方式	24
三、听骨成形效果评价	25
第六节 梅尼埃病	26
一、内耳体液失衡的病理生理	28
二、梅尼埃病发病机制	29
三、梅尼埃病的耳蜗电图	31
四、梅尼埃病的治疗和疗效评价	32
[附录] 梅尼埃病诊断依据及疗效评价标准(1996 年试行).....	34
第七节 耳硬化症	37
一、耳硬化症影像学	37
二、耳硬化症听力学	38
三、激光在耳硬化症镫骨手术中的应用	38
四、足板小窗技术	39
第八节 听神经瘤	39
一、听神经瘤的诊断	40

二、听神经瘤手术	40
三、神经纤维瘤病Ⅰ型	41
四、保存听觉的小听神经瘤摘除术	41
五、听神经瘤手术并发症及其防治要点	42
第九节 面神经麻痹	44
一、面神经神经生物学	44
二、面神经功能诊断	49
三、面神经损伤的治疗	51
第十节 耳窥镜诊断和手术	55
一、耳窥镜概况	55
二、中耳窥镜检查与手术	55
三、耳蜗内窥镜技术	57
四、内听门区窥镜检查与手术	57
第十一节 诱发电位听觉检查	59
一、中潜伏期诱发电位	59
二、脑地形图	69
第十二节 耳声发射	74
一、绪论	75
二、自发性耳声发射	76
三、短暂刺激耳声发射	77
四、刺激频率耳声发射	79
五、畸变产物耳声发射	80
第十三节 助听器选配	83
一、助听器入选对象的变化	84
二、选择助听器的新方法	85
三、新技术在助听器的应用	85
第十四节 耳蜗植入	87
一、聋人听皮质正电子发射分层图	87
二、耳蜗植入的神经放射诊断学	88
三、术中耳蜗植入的客观评估	88
四、小儿耳蜗植入	88
五、听性脑干植入	92
第二章 鼻和鼻窦	93
第一节 嗅觉	93
一、嗅觉生理	93
二、嗅觉障碍的诊断	98
三、嗅觉障碍的治疗	103
第二节 鼻呼吸功能测量	105
一、鼻通气与鼻气道阻力	105
二、客观评价鼻呼吸功能	107
三、鼻声反射测量法	108
四、鼻呼吸功能测量方法的评价	110
第三节 鼻粘膜的神经肽与自主神经控制	111

一、鼻粘膜上皮、血管和腺体	112
二、鼻粘膜神经受体	113
三、鼻与自主神经系统	114
四、伤害性感觉神经	115
五、神经递质、神经肽共存现象及其意义	116
六、神经肽对免疫系统的影响	117
第四节 鼻整形	118
一、驼峰鼻的整形	119
二、鞍鼻整形	120
三、歪鼻整形	121
第五节 变应性鼻炎和非变应性鼻炎	122
一、病因学的若干新认识	123
二、诊断和鉴别诊断要点	128
三、治疗及疗效评价	131
[附录 1] 中华耳鼻咽喉科学会推荐的变应性鼻炎诊断标准	134
[附录 2] 中华耳鼻咽喉科学会推荐的变应性鼻炎疗效评定标准	135
第六节 脑脊液漏	136
一、脑脊液漏类型	137
二、脑脊液漏诊断	137
三、脑脊液漏解剖定位	138
四、脑脊液漏治疗	139
第七节 鼻腔鼻窦内镜手术	140
一、概述	141
二、鼻部应用解剖及其术语的规范化	141
三、功能性鼻内镜手术的病理生理基础	144
四、鼻内镜手术的术前准备	144
五、鼻内镜手术	145
六、鼻内镜术后处理	147
七、手术疗效	148
八、鼻内镜手术的并发症	149
第三章 咽和喉	151
第一节 嗓音和言语——言语病理学的基础及临床应用	151
一、嗓音和言语的控制	151
二、声带结构及声带振动的功能	152
三、言语产生的机制	154
四、嗓音和言语的临床测量及应用	155
第二节 嗓音外科及康复	169
一、手术类型和方法	169
二、嗓音疾病治疗效果的客观评估	170
三、嗓音和言语康复	177
第三节 新喉再造术	179
一、概况	179
二、应用解剖学及其功能	180

三、临床病理学	185
四、手术方法	186
第四节 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征	189
一、简史	189
二、发病率	190
三、病因与机制	190
四、睡眠生理	190
五、病理生理	190
六、疾病分型	191
七、临床表现	191
八、检查	191
九、诊断及其鉴别	192
十、治疗	193
十一、结束语	194
第四章 气管和食管	196
第一节 颈段气管和食管重建	196
一、颈段气管重建术现状	196
二、颈段食管重建术现状	197
第二节 食管基础研究和临床	200
一、吞咽生理	200
二、食管生理研究现状	201
三、吞咽困难与耳鼻咽喉疾病	203
第三节 气管和支气管先天性疾病	204
一、诊断技术的进展	205
二、治疗现状	206
第五章 面部	209
第一节 颌面外伤	209
一、概述	209
二、颌面应用解剖	210
三、颌面外伤的急救处理	211
四、颌面外伤的立即重建处理	213
五、颌面外伤软组织处理	213
六、颌面外伤骨折处理	214
七、儿童颌面外伤处理	220
[附录]	221
第二节 面部恶性肿瘤	225
一、基底细胞癌	225
二、鳞状细胞癌	227
三、恶性黑色素瘤	227
四、恶性肉芽肿	229
第三节 面部化学性脱皮治疗	230
一、化学脱皮剂	230
二、苯酚作用机制	231

三、化学脱皮疗法	231
四、术后处理	231
五、化学脱皮疗法的适应证和禁忌证	231
第四节 面部固体硅橡胶的应用	232
一、固体硅橡胶隆鼻	232
二、固体硅橡胶矫治鼻部畸形	233
三、固体硅橡胶用于眼窝及上睑内陷畸形的充填	233
四、固体硅橡胶用于下颌后缩畸形的矫治	234
第六章 颅底	235
第一节 颅底外科麻醉学	235
一、颅内生理和药理	235
二、麻醉处理	237
三、监测	238
四、控制性降压	240
五、并发症及处理	240
第二节 颅底手术入路	241
一、颅面联合入路	241
二、中隔蝶窦入路(小垂体瘤手术)	245
三、颞下窝入路	246
四、颞骨恶性肿瘤的手术入路	249
第三节 脑神经术中监控	252
一、听神经监控	253
二、面神经监控	255
三、其他脑神经监测	256
第七章 耳鼻咽喉科相关学科	259
第一节 头颈部肿瘤分子生物学	259
一、肿瘤分子生物学概念	259
二、癌基因、抗癌基因与头颈部肿瘤	260
三、头颈部肿瘤基因治疗	264
第二节 头颈部恶性肿瘤化学治疗的生物生理学	267
一、肿瘤细胞生物学	267
二、常用抗肿瘤药物	269
三、头颈部恶性肿瘤化疗原则	272
第三节 头颈部恶性肿瘤的化学治疗现状	274
一、抗头颈部恶性肿瘤药物	274
二、鳞状细胞癌的化疗	276
三、其他头颈部恶性肿瘤化疗	282
四、头颈部恶性肿瘤化学预防	284
第四节 头颈部外科麻醉学	286
一、头颈、颌面部手术麻醉	287
二、耳显微外科手术麻醉	291
三、喉显微外科手术麻醉	291
第五节 头颈部激光外科	292

一、耳鼻咽喉科激光应用概况	292
二、激光手术治疗机制和方式	293
三、激光治疗需注意的几个问题	293
四、常用激光器	294
五、激光手术的临床应用	294
第六节 耳鼻咽喉的后天免疫缺陷综合征	298
一、概述	298
二、AIDS 在耳鼻咽喉的损害表现	298
三、诊断与防治	300
第七节 耳鼻咽喉科真菌病	301
一、外耳真菌病	301
二、鼻和鼻窦真菌病	302
三、口腔真菌病	303
四、咽喉真菌病	303
五、耳鼻咽喉科真菌病的诊断	304
六、真菌病的防治	305
第八节 头颈再造外科	307
一、头颈部生物材料的临床应用	307
二、头颈再造外科的血管移植术	308
三、神经移植和神经肌肉转接	310
四、各种瓣的评价	312
五、耳鼻喉科头颈外科用的手术组织胶粘剂和可注射填料和合成生物材料的影响	313
六、合成生物材料和组织工程	314
第九节 耳鼻喉科放射诊断	316
一、耳与颞骨	317
二、鼻与鼻窦	319
三、咽喉与颈部	320
第十节 头颈部介入放射学	322
一、概述	323
二、耳鼻咽喉科介入放射应用	325
第十一节 小儿耳聋	331
一、小儿听力评估的新技术	331
二、先天性耳聋的放射学特征	334
三、小儿遗传性聋	335

第一章 耳 和 听 觉

第一节 内耳免疫学

[提要] 机体免疫系统由于受多种因素(遗传、环境等)的影响,调节机制发生紊乱,引发机体异常自身免疫的发生,形成各种类型的自身免疫性疾病。自身免疫过程实际上影响机体的每个器官系统。而且,在许多情况下,一种特殊的疾病(自身免疫反应)在某个器官仅仅影响一种细胞类型。内耳免疫学研究,已确认“内耳为非免疫豁免器官”,内耳免疫体系与机体免疫系统密切相关;内淋巴囊为“内耳免疫活性中心”,换言之,内耳免疫反应的主要场所为内淋巴囊。因此,内耳毫无疑问会成为自身免疫反应的靶器官,从而出现内耳自身免疫病,主要表现为前庭和听觉功能障碍。未来内耳免疫学研究的关键在于:寻找具有高度特异性和灵敏性的实验室检测方法;内耳自身免疫病的触发因素;特异性的内耳抗原决定簇以及可靠的治疗方法。

内耳由致密骨质包藏于颞骨岩部,是人体最难研究的器官之一,也是唯一不可活检的器官。近年来采用免疫学的基本技术和原理,研究内耳的免疫机制及其病理生理变化,已经成为耳科学研究的一个新领域。因为对内耳免疫机制的研究不仅有助于揭示某些内耳疾病的病因,也有利于更好地理解在各种状态下内耳的功能。感音神经性耳聋(SNHL)是各种致病因素损害内耳的结果,其发病机制及致病因素极为复杂,始终为耳科学重点研究领域之一。然而,到目前为止,对SNHL的诊治仍缺乏行之有效的方法,也难以对其病因作出准确的判断。McCabe(1979)提出自身免疫性感音神经性耳聋(ASNHL)的命名,认为是SNHL中唯一可望治愈的一种耳聋。应用免疫抑制疗法治疗此病取得了令人欣慰的成果。这使得患者甚或耳科医生对SNHL的治疗产生了过高的期望,对某些无确凿自身免疫性耳聋证据、不明原因的SNHL也盲目的采用免疫抑制疗法,其结果自然令人失望。这必然引起人们对这种疾病是否存在的怀疑。本节讨论了内耳免疫的基础,自身免疫及与内耳疾病的关系,相关的实验室检测及临床诊治等方面的内容。

一、自身免疫与内耳免疫

(一) 自身免疫

自身免疫系指机体免疫系统对自身抗原发生免疫应答,产生自身抗体及(或)自身致敏淋巴细胞的现象。自身免疫在正常机体亦屡有发生,一般起着维持机体生理自稳或生理性免疫调节作用。当自身免疫表现为质和量的异常,自身抗体和(或)自身致敏淋巴细胞攻击自身靶抗原细胞和组织,使其产生病理改变和功能障碍时,才形成自身免疫病。自身免疫发生的

原因众多:①自身抗原与佐剂的作用,包括隐蔽抗原的释放,自身的主要组织相容性抗原,独特型决定簇,经改变的自身抗原和交叉抗原。②免疫缺陷、胸腺功能改变、年龄、性别以及内分泌诸多机体因素均与自身免疫性疾病密切相关。③遗传因素等。自身免疫性疾病的形成可能通过多种机制实现,包括:禁株突变说,B细胞多克隆激活说,T细胞旁路学说,自身反应克隆脱抑制说,主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性及MHC抗原调变以及独特型网络激活作用等。然而,每种理论或学说,都难以解释所有的自身免疫病。在不同情况下由不同的机制起作用,或几种机制先后或同时起作用。总之,自身免疫病往往是多病因多发病机制。

自身免疫病还往往具有以下特点:

(1) 患者血液中可测得高效价的自身抗体或(和)自身组织成分起反应的致敏淋巴细胞。

(2) 自身抗体和(或)自身致敏淋巴细胞作用于靶抗原所在组织细胞,造成相应组织器官病理性损伤和功能障碍。

(3) 在动物实验中可复制出相似的病理模型,并能通过患者的血清或淋巴细胞使疾病被动转移。

(4) 病情转归与自身免疫反应强度密切相关。

(5) 除一些病因明了的继发性自身免疫病可随原发疾病而治愈外,多数原因不明的自身免疫病常呈反复发作和慢性迁延。

(6) 疾病的发生具有一定的遗传倾向。

(二) 内耳免疫

1. 内耳并非免疫豁免器官 内耳是否也像其他器官一样参与免疫反应呢。近年的研究成果已充分证明“内耳并非免疫豁免器官”,免疫机制在SNHL的发病过程中起着重要作用,其他内耳疾病的发病过程,也有免疫反应机制的参与。因此,对内耳免疫机制的研究具有重要意义,已成为内耳免疫学的重要组成部分。

研究发现免疫球蛋白以类似通过“血脑屏障”的方式通过“血迷路屏障”进入内耳,而内耳的水重吸收机制使得外淋巴中的免疫球蛋白的浓度升高,并形成富含免疫球蛋白的内环境,保护内耳免受致病原的侵袭。在内耳外淋巴中测得的免疫球蛋白主要为IgG,以及少量的IgM、IgA。进一步实验发现,内耳为抗体产生的部位,继发免疫反应产生更高水平的抗体,而且,这些免疫反应独立于血清及脑脊液,B细胞可以进入内耳产生抗体。随着内耳免疫反应的发生,免疫细胞[淋巴细胞、多型核细胞(polymorphonuclear leucocyte, PMN)]通过骨管内的蜗轴螺旋静脉(spiral vein of modiolus)或经过淋巴导管及淋巴囊周围的小静脉进入鼓阶、球囊周围结缔组织及内淋巴囊腔。在免疫反应初期免疫活性细胞以淋巴细胞、PMN及巨噬细胞为主,继之,T辅助细胞和浆细胞占优,至第3周,随着T抑制细胞亚群的出现,免疫反应渐趋平息。抗原刺激内耳后,白介素-2(IL-2)在外淋巴中的浓度变化与T辅助细胞及巨噬细胞在内耳的聚集相一致,IL在免疫反应中参与T、B淋巴细胞的激活趋化作用等。所有这些证据均支持“内耳为非免疫豁免器官”这一新概念。

2. 内耳免疫活性中心——内淋巴囊(endolymphatic sac, ES) 应用免疫学原理和技术,对内耳免疫反应的机制和部位进行了大量的研究,越来越多的证据表明,内淋巴囊在内耳免疫反应过程中的重要地位和作用,并提出了“内耳免疫活性中心”的概念。实验发现,ES内皮细胞内有IgA及分泌成分(secretory component, SC),存在着与免疫反应密切相关的细

胞群,ES 具有捕捉抗原的能力,与 ES 相关的淋巴细胞及其亚群与巨噬细胞相互作用,当中耳、内耳受到抗原刺激时,ES 部位的免疫活性细胞增加。抗原对外淋巴的刺激,使内耳产生特异性的免疫反应及特异性的抗体。在抗原刺激内耳前,采用手术方法去除 ES,外淋巴内的抗体水平在抗原对外淋巴刺激时则不提高。而堵塞内淋巴导管后,抗原刺激 ES,外淋巴中的抗体水平也不升高,这证实抗体是在 ES 处产生,并沿 ES 导管到达外淋巴。应用免疫组织化学方法,研究内耳 IgA 和 SC 的分布及二次免疫反应后的动力学,发现 IgA 及 SC 在内耳的分布有种属性差异,二次免疫后在 ES 发现 IgA 及 SC,因此 ES 也应为 IgA 及 SC 的产生部位,这意味着 ES 可能也具备膜免疫功能。实验发现,正常豚鼠 ES 周围微小骨血管内见微量的免疫介导细胞,而用内耳抗原致敏的豚鼠,ES 周围微小骨血管扩大,免疫介导细胞增加,这些免疫介导细胞可能为针对内耳抗原的免疫反应的结果,而内耳炎时 ES 周围的免疫介导细胞则可能来自邻近的骨髓细胞。有研究发现 ES 具有放大免疫反应的作用,直接引起耳蜗组织的损害。这些研究,从不同角度观察了 ES 在内耳免疫反应中的地位和作用,ES 作为内耳免疫反应的部位已明确。因此,ES 的功能对内耳疾病转归的影响、在内耳疾病发病机制中的作用值得重视和进一步研究。

3. 内耳免疫保护功能 内耳免疫反应对内耳的保护作用在临床及实验研究中被证明,已知细胞肥大病毒(CMV)是迷路炎和 SNHL 的病因之一,活的 CMV 接种到动物的内耳引起进行性的耳聋,然而,将活的 CMV 接种到事先感染过 CMV 的动物,则不引起耳聋。将病毒注射到 ES 区,可致实验动物出现显著的内淋巴水肿和耳聋,而病毒免疫动物后,ES 受到病毒刺激时,听力得以保存,但 ES 可见淋巴细胞浸润及内淋巴水肿。当致敏动物 ES 再次受到抗原刺激时,内耳出现强烈的反应,致 ES 功能改变和水肿。显然对已被 CMV 致敏的动物,初次抗原刺激内耳不引起耳聋,而再次抗原刺激时则出现耳聋。也即内耳免疫反应具有保护内耳免受病原侵犯的作用,同时,也会引起内耳损害和功能变化。这些实验结果也表明,CMV 可以诱发内耳的免疫反应,引起 ES 损害而致 ES 功能障碍,出现内淋巴水肿及听力下降。

4. 实验性内耳自身免疫损害 本世纪 60 年代,有关内耳疾病与自身免疫相关的研究,未受到应有的重视。80 年代相继报道Ⅱ型胶原,同种异体及异种内耳膜迷路组织抗原与福氏佐剂混合后免疫动物,复制出自身免疫性内耳损害的动物模型。听觉检查发现模型动物单侧或双侧不同程度的听力下降。内耳组织病理变化可见:螺旋神经节细胞退化,柯替(Corti)器(又称螺旋器)萎缩,蜗神经和血管纹动脉炎,内淋巴导管内皮细胞萎缩,内淋巴水肿,内耳出现炎症细胞等。并检测到抗耳蜗组织自身抗体,免疫印迹法检测到抗内耳抗原决定簇抗体的相对分子质量为 62 000~68 000,对动物模型的自然病程转归研究还发现,实验性自身免疫性内耳损害的转归与肌体免疫状态密切相关,具有自愈倾向。这些研究结果表明,特异性的抗耳蜗组织自身抗体以及特异致敏淋巴细胞的存在导致内耳组织损害、听力下降,其他实验也发现类似结果。因此,内耳特异性抗原决定簇在某种情况下,可诱发自身免疫反应,形成自身免疫性内耳损害,最终导致听力丧失。模型动物的成功制作成为 ASNHL 存在的又一强有力的证据,然而目前的动物模型还不完善,需要进一步探索。

二、自身免疫性内耳病

自身免疫病依受累组织器官(抗原分布)分为器官特异性(局限性)和非器官特异性(系统性)两大类。内耳自身免疫性损害可为器官特异性(局限于内耳),也可为系统性自身免疫

病在内耳的表现。

(一) 器官特异性自身免疫性内耳病

1. 自身免疫性感音神经性耳聋(ASNHL) 确立器官特异性自身免疫病,必须有针对自身组织抗原的细胞(淋巴细胞转化,淋巴因子产生或迟发性超敏反应)及体液免疫反应的存在。因此,只有找到针对内耳抗原的自身抗体及致敏淋巴细胞,才可诊断内耳自身免疫病。本世纪60年代~70年代,SNHL与自身免疫关系的研究和假说,都因缺乏特异性的检测手段未引起足够的重视。McCabe(1979)提出ASNHL,认为是唯一可望治愈的SNHL,引起了耳科学者广泛关注。许多实验室检测方法用以诊断ASNHL,包括:淋巴细胞移动抑制试验,淋巴细胞转化试验,内耳自身抗体检测(抗核抗体,抗平滑肌抗体,抗内织网抗体等)及Western印迹试验。

淋巴细胞移动抑制试验曾被认为是极有价值的检测方法,用于显示针对内耳抗原的器官特异性自身免疫。此外,抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗内织网抗体、淋巴因子测试、血沉、免疫球蛋白、循环免疫复合物(circulating immune complex, CIC)等免疫学检测,因其特异性及灵敏性低,结果有时难以解释。然而,这些免疫学检测结果异常,则表明肌体免疫功能紊乱,具有一定的诊断参考价值。淋巴细胞转化试验(lymphocyte transformation test, LTT)及Western印迹试验灵敏性及特异性进一步提高,检测结果具有重要的诊断价值。采用Western印迹试验检测138例进行性SNHL患者,特异性抗耳蜗抗体46例(33%)阳性,其中29例(63%)为女性。免疫抑制剂治疗后听力改善。对抗体的分析显示其相对分子质量为62 000~68 000,与动物实验结果一致。平面凝胶电泳还发现这些抗内耳抗原的自身抗体的等电点与动物实验的结果也一致。由于从某些快速进行性SNHL患者中测出抗内耳特异性抗原决定簇的自身抗体,因而进一步证实器官特异性自身免疫性内耳病——ASNHL的存在。

2. Ménière病 梅尼埃病(Ménière's diseases, MD)的病因不明,多种假说都不完善,由于某些非器官特异性的自身免疫性耳聋病人有MD样表现,人们怀疑MD是否有自身免疫因素的参与。研究发现,MD患者CIC含量较正常人明显升高。应用免疫组化技术研究MD患者的内淋巴囊发现,IgG沉积阳性者SP/AP增大,双侧性受累及听力损失增加,疾病呈进行性加重,这些结果提供了MD患者ES免疫性损伤的组织学证据。对免疫介导的内淋巴积水与MD发病机制关系的研究发现,对ES再次免疫刺激引起的ES功能障碍,最终导致内淋巴积水和MD样发作。然而MD动物模型仅显示内淋巴积水,这并不能肯定MD及前庭功能障碍的出现。有报道,MD及耳硬化症患者抗Ⅰ型胶原自身抗体水平升高,而Ⅰ型胶原诱导的内耳自身免疫动物模型表现出广泛的内耳功能障碍。所有这些实验及临床结果都提示MD与内耳自身免疫有关。

(二) 非器官特异性自身免疫性内耳病

1. 结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa, PAN) PAN是一种影响全身中、小动脉的系统性自身免疫病,极少累及内耳。PAN患者内耳组织病理表现为内听动脉炎伴广泛的耳蜗前庭缺血性改变,新骨形成和纤维化,Corti器消失,血管纹萎缩,前庭膜塌陷等。所有这些组织病理变化都可以通过免疫刺激内耳或阻断耳蜗血供而产生。因此脉管炎所致的内耳缺血缺氧肯定为某些重度耳聋的病因之一。

2. Cogan综合征 是以非梅毒性角膜基质炎及耳蜗前庭功能障碍为特征。临床表现为畏光、流泪、眼痛,可复发;突发性眩晕、耳鸣、听力下降等,经1~3个月听力丧失为其特点。本病的内耳组织病理变化,包括内淋巴积水、螺旋神经节细胞及Corti器变性、血管纹囊性

变等。研究发现针对内耳和角膜抗原的致敏淋巴细胞(LTT 法)及自身抗体存在,这可能意味着此病为针对眼耳的器官特异性自身免疫病。本病的治疗效果取决于诊断前疾病的活动期的长短。显然对晚期患者,由于内耳已形成不可逆病变,难以取得满意的疗效。因此及时正确的诊断将有助于取得良好的预后。

3. Wegener 肉芽肿病 约 1/5 有耳部症状,多因鼻咽部感染或阻塞引起渗出性中耳炎,可伴有轻中度 SNHL。泼尼松治疗后部分 SNHL 好转。Wegener 肉芽肿病有时仅出现耳部症状,对不明原因的 SNHL 也应考虑本病的可能,积极寻找其三联征。实验室 ANCA 测定,在 Wegener 肉芽肿病患者中的阳性率为 95%,因此 ANCA 的测定有一定的鉴别诊断意义。

4. 复发性多软骨炎(relapsing polychondritis, RPC) 为一罕见疾病,以复发性多软骨结构炎性坏死致软骨所在结构变形为特征,可累及多器官软骨,部分患者可有 SNHL。由于在本病检出抗软骨及Ⅱ,Ⅳ型胶原的自身抗体,以及针对软骨的致敏淋巴细胞,而考虑本病为自身免疫病。内耳Ⅰ型胶原组织也可受到这些自身抗体或致敏淋巴细胞的攻击,从而导致内耳功能障碍。这可能为 RPC 患者出现 SNHL 的原因。治疗采用抗炎剂效果较好。

5. 系统性红斑性狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) 是一多器官系统受累的全身性疾病,主要表现为全身性血管炎。临床表现差异很大,有时很难与其他结缔组织病相鉴别。可能的致病因素包括:遗传、补体缺乏、药物抗原、环境等因素。临床可见皮肤、肌肉、关节、肾脏、肺脏,以及心血管系统、消化系统与血液系统受累的症状。实验室免疫学检查,包括:ANAS(抗核抗体)、抗 DNA 抗体及病变组织活检免疫荧光检查。听觉及前庭系统受侵犯后出现慢性中耳炎、SNHL 及平衡障碍。

三、自身免疫性内耳病的诊断和治疗

自身免疫性内耳病的临床及实验研究已取得了许多进展,但有关本病的诊断和治疗问题仍未很好解决。问题在于本病与其他不明原因的 SNHL 难以鉴别,临床医师对此病还缺乏足够的认识而漏诊。同时缺乏具有高度特异性和灵敏性的实验室检查方法,内耳的不可活检性也使得确诊更为困难。

(一) ASNHL 的推荐诊断标准

1994 年 9 月承德全国自身免疫性内耳病专题研讨会提出了诊断参考标准,尚有待进一步补充和完善。标准如下:

1. 进行性、波动性、双耳或单耳 SNHL,听力检查结果,可为耳蜗性、蜗后性或混合性。
2. 可伴有耳鸣、眩晕。
3. 病程为数周、数月或数年,但不包括突发性聋。
4. 除外噪声、药物中毒、外伤、遗传、老年性聋,以及脑桥小脑脚疾病和多发性硬化。
5. 血清免疫学参数的改变:包括组织非特异性抗体、抗内耳组织特异性抗体、白细胞移动抑制试验、淋巴细胞转化试验、Western 印迹试验等检测。必须指出,这些检测结果阳性,对诊断有重要意义,而阴性则不能除外本病。
6. 血清 IG、血沉、类风湿因子、循环免疫复合物(CIC)等也有一定参考价值,但必须综合判断。
7. 伴有其他免疫性疾病,如关节炎、血管炎、慢性淋巴细胞性甲状腺炎、肾小球肾炎等。
8. 高剂量类固醇药物和免疫抑制剂试验性治疗有一定效果者。

(二) 实验室免疫学检测方法

实验室免疫学检测方法分抗原特异性和非抗原特异性为两大类:非抗原特异性检测提供免疫反应异常的间接证据,如CIC、血沉、淋巴因子、免疫电泳、免疫球蛋白定量、冷球蛋白测定等;而抗原特异性检测提供更直接的自身免疫反应的证据,抗原特异性细胞免疫测试有淋巴细胞转化试验(LTT),白细胞移动抑制试验(LMIT),抗原特异性体液免疫测试有间接免疫荧光法(IF),酶联免疫吸附检测法(ELISA)和Western印迹试验。目前临床最有用的为LTT和Western印迹试验。

1. 淋巴细胞转化试验(LTT) 循环淋巴细胞具有免疫记忆能力(如特异性致敏淋巴细胞),在体外培养中能识别纯化内耳抗原并发生记忆性免疫反应,当这些致敏淋巴细胞再次受到类似抗原刺激时,表达IL-2受体并且向淋巴母细胞转化,伴随DNA、RNA、蛋白质的合成,最终导致细胞分裂。通常使用Ficoll-Hypaque密度梯度离心法分离人外周血淋巴细胞,进行有丝分裂原刺激试验,细胞中加入有丝分裂原,37℃,5%二氧化碳孵箱中培养7天,于培养后20小时加入H-TDR,离心洗涤细胞。细胞分裂过程中掺入的放射活性用液体闪烁计数器计数,计算刺激指数[刺激指数=受刺激淋巴细胞放射活性(CPM)/对照淋巴细胞放射活性(CPM)]作为正常标准。收集经迷路手术患者的内耳膜迷路组织,制备成不同浓度的内耳抗原备用。采集可疑患者外周血分离淋巴细胞,制备好的内耳抗原代替有丝分裂原刺激淋巴细胞,测其CPM计算刺激指数,于正常标准进行对比,可以判定结果为:阳性、临界或阴性。

2. Western印迹试验 可用来检测血清抗内耳抗原抗体,这些抗体的检出表明SNHL特殊的免疫发病机制。取新鲜牛内耳膜迷路超声匀浆,离心后取含可溶性抗原的上清液并测定其蛋白浓度作为内耳抗原。将制备好的内耳抗原通过电泳转至SDS凝胶上,再行第二次电泳转到硝酸纤维素膜上。然后将此纤维素膜浸于病人血清中。若血清中含抗内耳抗原的抗体,则在抗原印迹部位形成抗原-抗体沉淀。洗去所有未沉淀的抗原和抗体,然后封闭膜上残存的结合位点以减少假阳性反应;最后在膜上覆盖标记的抗人免疫球蛋白的抗体。此抗体可以和抗原-抗体沉淀发生反应,随后加入显示底物或作放射自显影以显示结果。

(三) 自身免疫性内耳病的治疗

现在临床一般应用类固醇和环磷酰胺等免疫抑制剂治疗。环磷酰胺是治疗的关键药物,类固醇和环磷酰胺联合应用效果较好。已经全聋的患者则极难恢复。治疗方案包括试验性治疗和足量治疗。

1. 试验性治疗 同时也是有效的诊断手段。环磷酰胺2mg/kg,每日2次,泼尼松龙隔日30mg,共用3周。如果纯音测听或言语分辨力明显改善(任何三个频率纯音听力提高平均15dB,或分辨率提高20%),表明试验性治疗有效,应进行足量治疗。

2. 足量治疗 试验性治疗持续3个月后停用环磷酰胺,泼尼松龙再用2周,若听力稳定,则泼尼松龙逐渐减量。如病情反复,可重复用药。疗程最长可达2年,治疗中每周查白细胞计数,如降至 $5 \times 10^9/L$ 以下时停药。

目前治疗效果难以令人满意,且治疗见效慢,需要医师和患者耐心治疗,长期用药必须密切观察患者反应,以确保用药安全。

参 考 文 献

1. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otolaryngol, 1979, 88: 585

2. Hughes GB, Barna BP. Autoimmune inner ear disease, factor or fantasy? *Adv Otorhinolaryngol*, 1991, 46 : 82
3. 林飞卿, 余传霖, 何球藻. 医学基础免疫学. 第1版. 上海: 上海医科大学出版社, 1990. 6
4. Takahashi k, Harris JP. Secretory component and IgA in the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol Stockh*, 1993, 113(5) : 615
5. Yamanobe S, Harris JP, Keithley EM. Evidence of direct communication of bone marrow cells with the endolymphatic sac in experiment autoimmune labyrinthitis. *Acta Otolaryngol Stockh*, 1993, 113(2) : 166
6. Veldman JE. Immunology of the hearing experiments of nature. *Am J Otol*, 1989, 10 : 183
7. 张天宇, 王正敏. 实验自身免疫性内耳损害的自然演变. *耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 1995, 1(2)
8. Dornhoffer JL, Waner-M, Arenberg-IK, et al. Immunoperoxidase study of the endolymphatic sac in MD. *Laryngoscope*, 1993, 103(9) : 1027
9. Merchant SN, Rauch SD, Nadol Jr JB. Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1995, 252 : 63
10. von Feldt JM. Postgrad-Med. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. 1995, 97(4) 29 : 83
11. 顾之燕, 顾瑞. 自身免疫性感音神经性聋. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1995, 30(1) : 5
12. Hughes GB, Moscicki R, Barna BP, et al. Laboratory diagnosis of immune inner ear disease. *Am J Otol*, 1994, 15(2) : 198

第二节 内耳细胞分子生物学

[提要] 过去认为, 鱼及两栖类动物内耳毛细胞(包括耳蜗、前庭)可以再生; 鸟及哺乳类动物内耳毛细胞产生于胚胎期, 生后就不能再生。因此, 任何原因造成的损伤, 都被认为是不可逆的。近年来, 一些研究发现了鸟及哺乳类动物内耳毛细胞的再生迹象, 本文就这方面进行综述, 并介绍了可能的再生机制和前体细胞, 功能恢复诸方面情况。这对于认识人类耳聋及前庭功能障碍的发生、发展及预后有一定的参考价值, 并为临床治疗此类疾病提供了实验的理论依据。

一、内耳毛细胞再生研究

由噪声、感染、耳毒药或老年因素引起耳蜗毛细胞损害而致的感音神经性聋是耳鼻喉科临床常见病因。随着人口的老齡化, 因前庭毛细胞损害而致平衡障碍也相应增加, 试图经移植或再生以补偿毛细胞损失已成为目前活跃的研究领域之一。

鱼及两栖类, 如鲨鱼、蛙、蝾螈等, 一生中都保留有低水平产生毛细胞的能力, 在损伤后能够自我修复; 相反, 鸟及哺乳类感受器毛细胞, 在胚胎发育末期, 有丝分裂停止。因此, 任何毛细胞的破坏均被认为是不可逆的, 伴有永久性功能障碍。然而, 近年来研究成果动摇了这一看法。

(一) 内耳解剖

鸟类耳蜗呈弧线形, 具音阵结构(tonotopic organization), 上皮由支持细胞和 I ~ IV 型毛细胞构成, 其中高、矮毛细胞类似于哺乳动物的内、外毛细胞, 高毛细胞位于上缘, 有传入和传出神经支配, 矮毛细胞位于下缘, 主要由传出神经支配, 中间毛细胞见于两者之间, 支持细胞位于底层, 有指突达腔面。哺乳动物耳蜗更为复杂, 有内、外毛细胞, 支持细胞及盖膜构成的 Corti 器, 介于成分不同的内、外淋巴液之间, 神经支配更为复杂。