DOI:10.16016/j.1000-5404.1999.07.020

实验性鸽半规管冷冻术的初步结果及其临床应用

刘兆华* 李朝军 陈继川 牟忠林 张利军 徐伟恒 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所耳鼻咽喉、头颈外科)重庆,400042

提 要 **目的**:探讨治疗Meniere病合理有效的新方法。**方法**:对42只家鸽水平半规管在不同低温、时间剂量作用下的形态和功能改变进行了观察,并选用适宜的温度、时间剂量对6例Meniere病患者进行了临床应用观察。**结果**:在-70 ℃ 12 min、-90 ℃ 6 min和9 min显示冷冻处外淋巴间隙纤维组织轻度增生,选择性的半规管功能降低;6例患者经1年4个月至2年5个月随访,5例治疗成功,眩晕消失,1例耳鸣有缓解,4例听力无变化,1例听力下降18 dB。**结论**:应用本术既可控制眩晕,又可保存听力。

关键词 Meniere病;半规管;冷冻术;鸽
中图法分类号 R616.3;R764.93

Meniere病的手术治疗,理想的术式应既能消除眩晕,又可保存或增进听力。但是,一般手术多具有破坏性。内淋巴囊手术虽兼有此双重效果,但从手术的理论依据到效果是否真正为手术所产生仍为不少作者疑虑[1,2];而前庭神经切断术并发症严重。对于内耳低温时的生理效应早在1965年就见有Cutt等[3]的研究,但冷冻可选择性地降低半规管功能的结论迄今少为人接受。为此我们进行了半规管冷冻的实验研究,以进一步确定是否可达此目的,并为冷冻术治疗Meniere病提供实验依据。

1 实验研究

1.1 材料与方法

试验动物选择健康家鸽42只,重量300～390 g,Pryer反射灵敏,平衡无异常,面部对称,鼓膜完整无病变,前庭功能旋转试验(眼震电图仪RM-6100型,日本光电产;视动旋转刺激仪OK-ⅡS型,日本永岛产)眼震时限为(14.37±4.38)s。采用YD-Ⅰ型可控温液氮低温冷冻器(浙江产)冷冻,冷冻头特制,直径1.5～2.0 mm,长4～5 cm,装有温度控制系统,可以在-196～0 ℃范围内选择任何一温度定点控温,通过调节计量表温度限位指针以获得所需低温点冷冻。

1.1.1 实验动物分组 42只动物雌雄不拘,随机分组:A. -40 ℃组6只;B. -70 ℃组9只;C. -90 ℃组9只;D. -120℃组6只;E. -160 ℃组6只;F. -190 ℃组6只。每一低温组动物均等分为6、9、12 min 3种时间冷冻。均进行左耳、右耳作比较。另设对照组动物6只,完成试验组相同手术但不冷冻。

1.1.2 手术方法 麻醉用苯巴比妥钠(60 mg/ml)0.45 ml/kg腹腔内注射,术区皮下注射适量1% Novocain。手术采用Wolfson的经乳突水平半规管冷冻术。耳后斜形切口,开放乳突,显露砧骨窝、上鼓室、水平和后半规管,用金钢钻头磨去水平半规管隆起部骨壁,露出内骨膜约0.2 mm×0.4mm。室温下将冷冻头置于该处,按分组拟定的温度,时间剂量冷冻,见图1,术毕关闭术腔。操作由固定的二位术者进行。

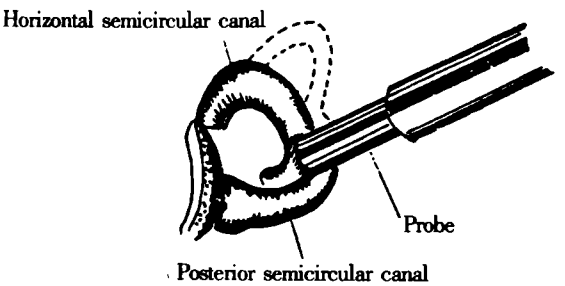


图1 显示低温探头置于鸽水平半规管隆起部冷冻的操作

Fig 1 Diagram showing the application of a cryoprobe tip to the prominence of horizontal semicircular canal

内耳功能和组织病理学检查:术后观察眼震及平衡至3周,3周后测试行为条件反射至8周,术后每隔4 d做1次旋转试验以眼震电图仪记录结果至8周。于9～15周将所有动物断头处死,迅速取下颞骨,除-90 ℃ 9 min和-160 ℃的9 min各留1只动物备做电镜标本外,余40只试验动物和6只对照动物予固定、脱钙、火棉包埋,间距厚20 μm石蜡切片,HE染色,光镜下观察半规管、壶腹嵴、球囊、Corti氏器改变。电镜标本予3%戊二醛和1%锇酸固定、常规电镜制片,透射电镜下着重观察壶腹嵴和Corti氏器的超微结构改变。

1.2 结果

1.2.1 内耳功能改变 冷冻后所有动物在2～3 d内出现自发性眼震,方向向对侧,伴有前庭性平衡障碍征。术后每隔4 d的旋转试验显示:-40 ℃各时间组动物反应正常,-70 ℃ 6 min和9 min组亦基本正常。-70 ℃的12 min组和-90 ℃各时间组动物,于术后3周眼震时限进行性降低,前者最低降至

* 刘兆华,男,58岁,教授

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

术前水平以下，平均为19%，后者最低降至术前水平以下，分别平均为23%、26%、33%，－90 ℃ 12 min组显示出更大幅度的降低。当半规管功能下降至最小值后又开始逐渐恢复，大约术后7周又恢复到术前水平的82%～93%。作用于－120 ℃、－160℃、－190℃的各时间组动物，旋转试验诱发眼震时限持续降低，最后完全丧失。术后8周42只实验动物Pryer反射正常，无面瘫。

1.2.2 组织病理学改变 光镜下观察，于－40 ℃各时间组和－70 ℃ 6 min和9 min组动物显示水平半规管冷冻部位纤维结缔组织增生，但外淋巴间隙尚好。－70 ℃ 12 min和－90℃ 6 min和9 min组出现内淋巴渗出物，外淋巴间隙有轻度纤维结缔组织增生，膜半规管局部隆起，管腔轻度变窄1/8～1/4，见图2。－90 ℃ 12 min组外淋巴间隙显示中度纤维结缔组织增生趋势，管腔缩小1/3～1/2，见图3。－120 ℃各时间组外淋巴间隙显重度增生，膜半规管腔严重狭窄。－160 ℃和－190 ℃各时间组呈现骨和膜半规管为纤维组织完全闭塞，3只动物膜半规管亦无法辨认，纤维化反应沿半规管延伸1.0～3.5 mm范围。全部动物的耳蜗和球囊未显示有组织学改变，电镜观察－90℃ 9 min标本壶腹嵴、椭圆囊超微结构无明显异常，－160℃ 9 min标本见壶腹嵴感觉上皮和支持细胞轻度缺乏。6只对照组动物显示半规管骨壁磨去部位纤维组织呈窗状增生，即仅局限于膜半规管表面而未突入外淋巴间隙，膜半规管位置也稍有改变，但管腔直径正常。





图2 冷冻－70 ℃ 12 min和－90 ℃ 6 min组水平半规管隆起部冷冻处外淋巴间隙纤维结缔组织轻度增生，膜半规管壁隆起，管腔轻度变窄

Fig 2 Slight proliferation of fibrous connective tissue in the perilymphatic space, wall bulging, and slight narrowing of the cavity of membranous semicircular canal at the cryosurgical site, semicricular canal exposed to －70 ℃ for 12 min and －90 ℃ for 6 min

图3 冷冻－90 ℃ 12 min组冷冻处的外淋巴间隙纤维结缔组织广泛增生，膜半规管中度变窄

Fig 3 Extensive proliferation of fibrous connective tissue in the perilymphatic space and moderate narrowing of the cavity of membranous semicircular canal at the cryosurgical site, semicircular canal exposed to －90 ℃ for 12 min

2 临床应用

来自动物试验的结果表明：将作用的温度、时间剂量控制在－70 ℃ 12 min，－90 ℃ 6 min和9 min范围，于水平半规管隆起部暴露或近于暴露的内骨膜处冷冻，可选择性地降低半规管功能并保存听力。在此基础上，作者于1989年11月至1990年11月对收治的6例Meniere病进行了本术效果的研究。

2.1 一般资料

男性2例，女性4例，年龄范围31～60岁，平均44.5岁，反复发作眩晕1～8年，平均3.6年。全部患者均进行了全身和耳部检查，常规纯音、语言、电反应测听，前庭功能试验，乳突、内耳道X线平片，CT扫描，甘油试验。按AAOO(1972)的诊断标准诊断为Meniere病。单侧2例，双侧4例，均经药物治疗1年

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

以上无效。手术操作如实验研究所述。但患者麻醉采用插管全麻，内骨膜（也可为"兰线"）暴露区为 0.3 mm×0.6 mm，冷冻温度－80 ℃。每 2 min 为一冻融周期，共 3 次 6 min，每次间隔 1 min。

2.2　治疗效果

6 例术后随访 1 年 4 个月至 2 年 5 个月，根据患者术后症状的消退程度，结合其手术前后纯音与语言测听的改变，前庭功能的变化，按 AAOO(1972)的疗效评定标准评估。5 例治疗成功眩晕消失，其中 4 例 B 级，1 例 C 级。1 例控制眩晕失败属 D 级，见表 1。1 例耳鸣有缓解，4 例听力无变化，1 例听力下降 18 dB。5 例前庭功能显示轻度减退，1 例无明显改变。6 例均未发生暂时性面瘫及其它任何并发症。

表 1　6 例 Meniere 病半规管冷冻术的治疗效果

Tab 1　Result of six patients with Meniere's disease underwent semicirular canal cryosurgery

Number	Age(y)	Sex	Left/Right ear	Vertigo control	Surgically induced hearing loss	Temporary facial paralysis	Classification
1	48	Female	Left	Relief	Without	Without	Class B
2	39	Male	Left	Relief	Without	Without	Class B
3	31	Female	Left	Relief	Without	Without	Class B
4	55	Female	Left	Relief	Without	Without	Class C
5	60	Male	Left	Relief	Without	Without	Class B
6	34	Female	Right	Mild vertigo 5 months after operation	Without	Without	Class D

3　讨论

1965 年 Cutt 等[3]最早对 14 只松鼠猴进行了水平半规管冷冻的研究，3 年后又对其组织学改变作了介绍[4]，但此后罕见有报告。实验动物除松鼠猴以外，也有采用豚鼠者(Lundguist，1972)。本试验采用家鸽，因其半规管发达，长度和管径均大，靠近乳突皮质，并且悬浮于乳突气房中，因此易于暴露和操作。除此，其解剖结构和生理与人差异不大。本实验进一步观察了 42 只鸽水平半规管于不同低温、时间剂量作用后内耳功能和形态的变化。

3.1　冷冻的部位与剂量

1968 年 House[5]的实验为冷冻鼓岬圆窗和卵圆窗之间 10～20 kHz 区域的基底膜，使其产生内外淋巴分流以减压，因鼓膜及邻近组织结构冻伤率高，作用期短而被放弃。1974 年 Wolfson 于鸽的壶腹嵴冷冻以产生选择性地破坏，但用于病人时操作难度大。本试验水平半规管隆起部开窗术后的冷冻，似显示更为安全和有效地降低半规管对刺激的敏感性。冷冻的剂量包括冷冻的温度和时间。冷冻后功能和形态的改变程度直接与此二者有关。降低冷冻温度或增加冷冻时间，均会使前庭功能更快地减退和产生更严重的组织病理改变。

3.2　机制与价值

从试验的结果可见，本术的机制似利用于－70 ℃ 12 min 至－90 ℃ 9 min 剂量范围冷冻，致产生外淋巴间隙纤维组织轻度增生，局部膜半规管壁隆起管腔变窄，从而阻抑半规管内淋巴液的流动，使其敏感性降低，选择性永久性的降低半规管功能。为此，其用于治疗 Meniere 病具有消除眩晕并保持听力的双重价值。

手术适应症与方法：适应症与 Meniere 病内淋巴囊减压术相似，主要限于经药物治疗一年以上无效，症状较重不能自然消失者。听阈最初限于 45 dB 以上，尔后也纳入了 20 dB 的病人。局限于一侧伴有波动性耳鸣、听力下降、耳闷塞感者最适应本术。双侧性疾病则挑选经常有波动性眩晕的一侧。手术方法自 1966 年 Wolfson[7]介绍以来迄今已标准化，仅在应用于病人时冷冻的温度和时间不同[7,8]。基于使半规管形态和功能改变的临界阈温度、时间剂量约为－70 ℃ 9 min，而经骨迷路冷冻控制于－80 ℃界限时不会引起神经组织不可逆变化，以及患病耳较健康耳对冷冻更敏感等[8]，为此本组病例采用－80 ℃ 6 min 进行冷冻。开放乳突时显露砧骨窝及上鼓室应充分，特别是硬化型乳突用它可作为界标。磨开水平半规管隆起部骨壁可在上方进行，以远离面神经减少其损伤的可能性。磨除中切忌误入迷路产生瘘管造成严重的听力损害。冷冻前暴露的内骨膜上涂抹少许石蜡油，以防冷冻头移动时将其撕裂。冷冻时将吸引器放于砧骨窝处持续吸引，如此将冰晶保持于最小程度以防止面神经、耳蜗冻伤。

效果与并发症：效果良好，一般可获得 70%～

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

80%眩晕消失的效果[7,8]。并发症很低,统计近年欧美文献发生率为0%～11%[7~9]。主要并发症为迟发性周围性面瘫,如发生一般可望于6周内恢复。术后反应性眩晕时间为迷路切除术的1/3。

作为一手术方法发展的半规管冷冻术,对Meniere病既可控制反复发作性眩晕,又可保存听力。虽然内淋巴囊减压术和经颅中窝经路前庭神经切断术也有此双重效果,但前者常因发生率高达23%～65%的前庭小管狭窄或闭塞,以及囊小,位置变异畸形等因素而遭至失败,其手术的理论依据内淋巴循环纵流学说仍有较多作者不赞同[1],并且迄今也未找到囊手术后生理学改变的客观证据。前庭神经切断术决非易事,且并发症严重。相比之下,本术有效率高、术后反应轻、并发症很低,作者认为值得采用,以消除顽固Meniere病性眩晕。

参考文献

1 Lawrence M. Circulation of the inner ear fluids. Ann Otol Laryngol,1961,70:753

2 Thomsen J, Bretlau P, Tos M, *et al*. Placebo effect in surgery for Meniere's Disease: A double-blind, placebo-controlled study on endolymphatic sac shunt surgury. Arch Otolaryngol, 1981,107(5):271

3 Cutt R A, Wolfson R J, Ishiyama E, *et al*. Preliminary results with experimental cryosurgery of the labyrinth. Arch Otolaryngol,1965,82(2):147

4 Cutt R A, Ishiyama E, Myers E N, *et al*. Histology of the monkey labyrinth following experimental cryosurgery. Ann Otol Rhinol laryngol,1968,77(2):275

5 House W F. Cryosurgery of the promontory. Otolaryngol Clin North Am,1968,1(3):669

6 Wolfson R J, Ishiyama E. Symposium: New data for noise standard S. V. Current status of labyrinthine Cryosurgery. Laryngoscope,1974,84(5):757

7 Wolfson R J, Cutt R A, Ishiyama E, *et al*. Cryosurgery of the labyrinth: Preliminary report of a new surgical procedure. Laryngoscope,1966,76(4):733

8 Horowittz M, Flood L M. Cryosurgical treatment of endolymphatic hydrops. J Laryngology Otol,1989,103(5):481

9 Wolfson R J, Cutt R A. Long term results with cryosurgery for Meniere's Disease. Arch Otolaryngol,1971,93(5):483

(收稿:1998-07-27;修回:1999-04-31)

(编辑 张大春)

Preliminary results of experimental cryosurgery of the semicircular canal in pigeons and its clinical application

Liu Zhaohua, Li Chaojun, Chen Jichuan, Mu Zhonglin, Zhang Lijun, Xu Weiheng (Department of Otorhinlaryngology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract Objective: To explore a new method for treatment of Meniere's disease. Methods: The morphological and functional changes of the semicircular canal in 42 pigeons under various low temperature at different time phases of exposure were observed, and 6 cases of Meniere's disease were treated by suitable temperature and time phase of exposure. Results: Pigeons exposed to −70 ℃ for 12 min and −90 ℃ for 6 min and 9 min showed slight proliferation of fibrous connective tissue in the perilymphatic space at the site of cryosurgery and presented a selective decrease of the semicircular canal functions. After follow up for 1 year and 4 months to 2 years and 5 months, among the 6 cases treated, vertigo relief and hearing preservation were found in 5 cases. Conclusion: Prospective studies showed that vertigo was controlled and hearing was preserved with this surgical procedure to treat Meniere's disease.

Key words Meniere's disease; semicircular canal; cryosurgery; pigeon

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net