

降糖药引发的药物性膜迷路积水 1 例

徐文萍¹, 陈秋蓉², 戴晴晴²

(1. 甘孜藏族自治州人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 康定 626000; 2. 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科头晕中心, 四川 成都 610041)

【关键词】继发性膜迷路积水、难治性复发性眩晕、糖尿病

【中图分类号】R587.1 【文献标志码】B

1 病例资料

患者, 男性, 63 岁, 因发作性眩晕、左耳鸣、左耳听力下降 3 月就诊入院。入院前 3 个月(2022 年 2 月)患者突发眩晕, 伴左耳鸣、耳闷塞感, 左耳听力下降; 旋转性眩晕为发作性, 持续约 2 h/次, 自觉改变体位和睁眼时眩晕加重, 卧床休息以后眩晕稍好转, 于当地医院就诊。中耳 CT 提示: 1. 双侧中耳乳突未见异常; 2. 鼻中隔偏曲, 双侧上颌窦筛窦炎性改变; 颅脑颈椎 MRI 提示: 1. 双侧额叶皮层下少许缺血灶; 2. 颈椎骨质增生; 3. C2-T3 椎间盘变性; C3-7 椎间盘向后方轻度突出。当地医院给予安抚、口服倍他司汀、甲钴胺等治疗, 症状无改善且继续反复发作, 于 2022 年 4 月 1 日至本院耳鼻喉眩晕门诊进一步诊治。

既往病史: 自幼有晕车晕船病史, 30 岁以后自己开车后不再晕车。2022 年 1 月被发现并确诊为二型糖尿病, 口服二甲双胍+吡格列酮约 1 月后开始出现眩晕、左耳鸣、听力下降。

体格检查: 血压 137/80 mmHg, 立、坐、位血压差正常; 双耳外耳道通畅, 鼓膜完整、标志清晰、活动度可; 鼻通畅, 鼻甲无充血, 鼻道内无脓性分泌物; 上呼吸道无明显狭窄; 眼位正常, 查及细小右向自发性眼震, 未引出诱发眼震, 扫视试验、平稳跟踪、眼偏斜、头偏斜试验均正常, 主观垂直视觉(subjective visual vertical, SVV)阳性 10 点钟方向, 动态视敏度(+), 左侧甩头(+), 转头正常, 摇头后完全抑制, 前庭眼反射(vestibulo-ocular reflex, VOR)抑制试验正常; 痛觉、位置觉、振动觉、音叉试验正常, 昂白正常, Tandem 试验右脚在后时(+)向右侧倾倒, 肌张力、步态、一字步试验、指鼻、轮替正常, 原地踏步试验(+)向右前偏 $>45^{\circ}$ 。

辅助检查: 纯音测听示右耳低频及高频感音性

轻度下降, 声镫骨肌反射均引出, 中耳功能正常。前庭功能检查示右侧温度试验反应极差, 甩头查及右水平半规管补偿性扫视, cVEMP 双侧未引出, oVEMP 右侧降低, 平衡板评估示左侧本体觉及右侧前庭觉功能障碍, 活动范围减退, 左下肢重心移动减小。内科检查头颅、颈椎 MRI, HRCT 等未见异常。

诊断: 发作性前庭综合征; 右耳继发性膜迷路积水; 药物性待查。

鉴别诊断: (1)前庭性偏头痛。发作性眩晕持续数分钟到数小时, 多由睡眠不规律、饮酒或其他食物诱发, 30%~40% 的患者以发作性眩晕为唯一症状, 部分伴有头痛或其他偏头痛症状, 大部分患者有偏头痛家族史。(2)自身免疫性内耳疾病。自身免疫性内耳病为局限性自身免疫损害, 一般持续数周至数年, 有波动性单侧或双侧感音神经性听力损失, 检查提示耳蜗性、蜗后性或两者兼有的听力损失, 可伴有耳鸣、眩晕, 血清免疫学参数如组织非特异性抗体、抗内耳组织特异性抗体等检测为阳性。有些患者还伴有关节炎、血管炎、肾小球肾炎等其他免疫性疾病。大剂量类固醇药物和免疫抑制剂对此有效。

诊疗经过: 患者首次门诊完善检查后给予(1)眩晕的健康生活教育治疗(详细交代限盐限钠措施); (2)氢氯噻嗪片(25 mg $\times$ 100 片)25 mg 口服, 1 次/d, 3 周随访复查, 同时交代患者定期社区医院监测血钾。2022 年 4 月 26 日复诊自诉眩晕, 耳鸣, 听力下降无明显改善, 与内分泌科老师讨论后选择停用吡格列酮, 继续服用氢氯噻嗪片(25 mg $\times$ 100 片)25 mg 口服, 1 次/d, 3 周随访复查。2022 年 5 月 12 日患者眩晕耳鸣症状缓解, 故建议停用氢氯噻嗪, 但停用氢氯噻嗪后眩晕再次复发, 再次与内分泌会诊后, 于 2022 年 5 月 12 日停用二甲双胍, 改为安达唐 5 mg 口服, 1 次/d; 1 周后症状明显缓解。2022 年 5 月 18

日复查听力已经恢复正常,患者自诉无明显眩晕耳鸣耳闷塞感。2022 年 6 月 14 日复诊眩晕缓解,听力检查基本稳定,无耳鸣,耳闷塞感,血糖控制满意。目前门诊回访 2 年,患者无特殊不适。故考虑诊断为降糖药物吡格列酮协同二甲双胍诱发的继发性膜迷路积水。

2 讨论

膜迷路积水(endolymphatic hydrops, ELH)又称内淋巴水肿、内耳积水,是梅尼埃病最主要的组织病理学改变。内淋巴是由耳蜗血管纹及前庭暗细胞产生,经内淋巴管向淋巴囊流动,最终在内淋巴囊被吸收。产生 ELH 的原因及机制学说众多,可能是各种导致内淋巴稳态紊乱病因的共同结果,可分为原发性和继发性。不同时期,多种、多病因的继发性膜迷路积水(也称继发性梅尼埃病)的定义和分类也不同。

1983 年, Schuknecht 等^[1]将继发性内淋巴积水分为外伤和感染等共 8 个亚型。MD 是有症状特发性内淋巴积水,是其中一型。畸形引起脑脊液或外淋巴压力变化(大前庭水管病、上半规管裂等),如 Mondini 畸形是有症状先天性内淋巴积水,在后续的报道中,大前庭导水管病、急性低频下降性感音神经性耳聋,复发性前庭病亦属于此型。有症状继发性内淋巴积水,可能出现在外伤、感染(包括细菌、病毒或螺旋菌感染)、代谢性疾病、药物、血管性疾病之后。其余还有多种、多病因^[2-7],包括重度感音性聋多年后可能出现的迟发性膜迷路积水(delayed endolymphatic hydrops, DEH)、外伤、手术(人工耳蜗、镫骨手术、内淋巴囊手术)、机械性/声损伤(内耳爆震伤、噪音)及药物性、全身代谢性、血管性疾病(前庭性偏头痛?)、炎症、感染(耳梅毒、迷路炎)等共 8 个病因。

吡格列酮属于噻唑烷二酮类药物,有较好的降糖和降低血管并发症危险的治疗目的^[8],但同时也存在引发水肿,水潴留等副作用,主要的不良反应为各系统水肿,如心血管系统,可导致血容量增加,进而增加心脏的前负荷,导致心脏肥大;有个案报道可出现皮肤血管性水肿等。二甲双胍的主要不良反应是消化道症状如恶心呕吐腹痛腹泻,也有部分患者可以出现头痛和头晕。但单用吡格列酮水肿的发生率约为 4.8%,联合用药水肿发生率约 15.3%。有报道吡格列酮+二甲双胍组不良事件发生率高于二甲双胍缓释片组,且水肿、水潴留事件发生率高^[9]。因此,两药的共同作用,可能是该例患者停用吡格列酮,使用脱水剂后症状缓解,听力恢复。停用脱水

剂,单独服用二甲双胍,患者头晕,听力下降再发,换用降糖药物后症状再次消失,随访至今眩晕,听力下降无再发的原因。也证实诊断药物(二甲双胍、吡格列酮)继发性膜迷路积水。

3 小结

本例患者主诉发作性眩晕,耳闷,耳鸣,波动性反复发作的听力下降符合梅尼埃的三种主要症状,听力检查提示为感音神经性耳聋,前庭功能检查示右侧温度试验反应极差,甩头查及右水平半规管补偿性扫视, cVEMP 双侧未引出, oVEMP 右侧降低。内科检查头颅、颈椎 MRI, HRCT 等未见异常。使用脱水剂后眩晕症状可以缓解,听力回复正常;停用脱水剂后眩晕及听力下降再发,更换降糖药物后眩晕耳鸣听力下降完全改善,且其他检查正常排除其他疾病,故考虑是药物导致的继发性膜迷路积水。

在发生膜迷路积水后,增大内淋巴体积, Reissner 膜和基底膜向前庭阶膨胀,静纤毛位置偏离,导致其对声音的敏感性降低;持续性的膜迷路积水,可能会导致静纤毛和/或突触连接的丢失,从而导致永久性听力丧失等。急性内淋巴积水和慢性内淋巴积水早期,内外淋巴之间的压力变化微乎其微(<0.5 mmHg);梅尼埃病患者的外淋巴压力也并未升高,提示血流压力未受影响;即使在内淋巴积水后期,两项研究也并未观察到内淋巴压力增加。内淋巴通过血迷路屏障(blood-labyrinth barrier, BLB)与外周血液相隔;通过钠的主动重吸收和 K⁺的主动分泌来控制离子和水的交换,维持内淋巴的高 K⁺状态;通过膜迷路壁(membranous labyrinthine wall, MLW)与外淋巴相隔。格列酮又名噻唑烷二酮,包括吡格列酮和罗格列酮,为胰岛素增敏剂,其引起水肿的发生的原因可能与 Na⁺-K⁺机制有关。

在治疗方面,安达唐是 SGLT2i 药物,是一种新型口服降糖药^[10],作用机制是抑制近端肾小管钠-葡萄糖重吸收,促进尿糖排泄,从而降低血糖浓度,有利尿作用^[11]。服药的主要不良反应有血容量不足、糖尿病患者的酮症酸中毒、尿脓毒症和肾盂肾炎、与胰岛素和胰岛素促泌剂合用引起低血糖、会阴坏死性筋膜炎、生殖器真菌感染^[12]。

本篇首次报告了降糖药相关继发性膜迷路水肿,以期提醒临床工作者,提高关注度,以利药物继发性水肿患者的诊治。

参考文献

[1] Schuknecht HFP. In: Pathology of the Ear[J]. disorders of aging, 1974.
[2] Listed NA. Histopathology of the ear and its clinical implica-

- tions. A symposium in honor of Harold F. Schuknecht[J]. *Annals of Otolaryngology & Laryngology Supplement*, 1984, 112:1.
- [3] Ferster APO, Cureoglu S, Keskin N, *et al.* Secondary endolymphatic *Hydrops* [J]. *Otology & Neurotology*, 2017, 38 (5): 774—779.
- [4] Colucci DA. Post-concussion endolymphatic *Hydrops*; the case of the falling vent cover [J]. *The Hearing Journal*, 2022, 75 (2): 22—23, 32.
- [5] Creber NJ, Eastwood HT, Hampson AJ, *et al.* Spironolactone ameliorates cochlear implant induced endolymphatic *Hydrops* [J]. *Otology & Neurotology*, 2022, 43(6): 685—693.
- [6] Kobayashi M, Yoshida T, Uchida Y, *et al.* Labyrinthitis with endolymphatic hydrops revealed by imaging analysis in a case with severe postoperative complications following stapes surgery[J]. *Otology & Neurotology*, 2022, 43(1): e134—e136.
- [7] Chen YJ, Young YH. Secondary endolymphatic hydrops after acoustic trauma [J]. *Otology & Neurotology*, 2016, 37 (5): 428—433.
- [8] 吴久健, 邓凯文, 唐旭东. 噻唑烷二酮类药物作用机理及应用研究进展[J]. *西部医学*, 2010, 22(4): 756—758
- [9] 朱大龙, 母义明, 翁建平, 等. 吡格列酮二甲双胍复方制剂临床应用专家建议[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(12): 1057—1063
- [10] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(10): 865—870.
- [11] 冯聪, 李玲. SGLT-2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(7): 673—676.
- [12] 李吉, 孙家忠, 李广森, 等. SGLT2 抑制剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的安全性和有效性的 Meta 分析[J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2014, 35(6): 969—975
- (收稿日期: 2025—02—23 修回日期: 2025—08—26)
- (上接第 1621 页)
- [6] Wang F, Wang A, Leng X, *et al.* EOG and the en-face inner segment/outer segment-ellipsoid complex image in multiple evanescent white dot syndrome[J]. *International Medical Case Reports Journal*, 2024, 17: 597—602.
- [7] 张黎, 袁容娣. 多发性一过性白点综合征的临床特征分析及治疗选择[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2018, 18(5): 339—342.
- [8] Papasavvas I, Mantovani A, Tugal-Tutkun I, *et al.* Multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS): update on practical appraisal, diagnosis and clinicopathology; a review and an alternative comprehensive perspective [J]. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 2021, 11(1): 45.
- [9] Chen CL, Zhang ZH, Wang G, *et al.* Clinical features and possible pathogenesis of multiple evanescent white dot syndrome with different retinal diseases and events: a narrative review [J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2024, 17 (3): 583—595.
- [10] Beltrán CE, Brito GN, Pato CE, *et al.* SER recommendations for the treatment of uveitis[J]. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 2023, 19(9): 465—477.
- [11] Zeng Y, Du Z, Shao C, *et al.* Comprehensive insights into COVID-19 vaccine-associated multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS): a systematic analysis of reported cases[J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2024, 20 (1): 2350812.
- [12] Wallace MD, Metzger NL. Optimizing the treatment of steroid-induced hyperglycemia[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2018, 52(1): 86—90.
- [13] Abouzeid H, Sintzoff L. Corticostéroïdes et glaucome[J]. *Revue Médicale Suisse*, 2023, 19(820): 643—647.
- [14] Hariharan R, Krishnamurthy S, Kaliaperumal S, *et al.* Incidence and predictive risk factors for ophthalmological complications in children with nephrotic syndrome receiving long-term oral corticosteroids; a cohort study [J]. *Paediatrics and International Child Health*, 2021, 41(3): 199—205.
- [15] Barlatay JMG, Boza CP, Basso TO, *et al.* Adverse effects associated with peribulbar injection of triamcinolone for the treatment of thyroid eye disease: a retrospective case series [J]. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 2023, 86(5): e20230063.
- [16] Cozubas R, Ungureanu E, Instrate SL, *et al.* Similarities and differences between three different types of white dot syndrome and the therapeutic possibilities [J]. *Romanian Journal of Ophthalmology*, 2018, 62(3): 183—187.
- [17] Wang Y, Du B, Yang M, *et al.* Peribulbar injection of glucocorticoids for thyroid-associated ophthalmopathy and factors affecting therapeutic effectiveness: a retrospective cohort study of 386 cases [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, Sep; 20(3): 2031—2038.
- [18] Jelena Paovic, Predrag Paovic, Vojislav Sredovic. 球周注射曲安奈德治疗葡萄膜炎并发黄斑水肿 [J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16 (10): 1805—1811.
- (收稿日期: 2025—04—10 修回日期: 2025—06—11)