

人工耳蜗植入后由植入体成分引发的变态反应

刘勇智¹, 曹克利²

(1. 内蒙古自治区医院耳鼻喉科, 内蒙古 呼和浩特 010017;

2. 中国医学科学院北京协和医院耳鼻喉科, 北京 100380)

[摘要] 目的: 探讨人工耳蜗植入后由植入体引发变态反应的发生率、症状、体征、原因及相关因素, 对患者的影响及主要的处理原则。以期为今后的临床工作提供参考、借鉴。方法: 回顾北京协和医院人工耳蜗中心自开展多导人工耳蜗植入手术以来所有由植入体引发变态反应患者的资料同时结合相关文献进行分析。结果: 人工耳蜗植入后由植入体引发的变态反应发病率较低, 多数患儿症状较轻。病因主要为植入体硅橡胶及相应成分引起的Ⅳ型变态反应, 该病易反复发作且可能有家族易感性。结论: 人工耳蜗植入后由植入体硅橡胶引起的变态反应非常少见, 基本治疗原则是术前要行过敏试验, 术后密切随访, 如出现局部症状除考虑细菌性炎症外, 应警惕变态反应的可能, 并再行过敏试验。病情或诊断基本明确后, 首先行积极保守治疗: 包括抗生素、抗组织胺药物, 必要时使用免疫治疗。如病情仍不能控制, 则应尽快取出装置, 待病情稳定后选择无致敏原装置再次植入。

[关键词] 人工耳蜗; 变态反应; 免疫治疗

[中图分类号] R764.35 **[文献标识码]** A **[论文编号]** 1004-0951(2010)05-0537-04

The Allergy Caused by Implant After Cochlear Implantation

LIU Yong-zhi¹, CAO Ke-li²

(1. Department of Ent, Inner Mongolia Hospital, Huhhot 010017 China;

2. Department of Ent, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100380 China)

[Abstract] **Objective:** Approach the incidence rate, symptoms, etiologies, correlating reasons, consequences and treatments of allergy caused by implanted cochlear implantation so to provide reference for the future works.

Methods: Retrospect all the materials of our patients experiencing hypersensitivity since practicing cochlear implantation in PUMC hospital. **Results:** The incidence rate is lower caused by implant after cochlear implantation.

The local appearances and decrease of sound legibility are main symptoms. The main etiology is the Ⅳ allergy caused by silicone of implant. It is recurrent attacks and liable by kindred patients. **Conclusion:** This disease is very rare. The therapeutic principle is firstly silicone allergy test before operation. If occurring the resemble symptoms except for considering bacteria infection this disease must especially be suspected and then the patch test should be done again. Positive conservative treatments must be done including antibiotics, antihistamines, necessarily using immunotherapy. If the states can't be well controlled as soon as possible the devices should be explanted. When the conditions are stable reimplantation can be experienced by non-sensibilisogen devices.

[Key words] Cochlear implant; Allergy(hypersensitive); Immunotherapy

人工耳蜗是帮助重度和极重度耳聋患者恢复听觉的最有效的方法。随着科学技术的进步和长期的临床实践, 该装置及手术方法已经发展的相当完善和成熟。而与之相关的并发症发生率已经降到相当低的水平, 但由于该手术涉及中耳、内耳的解剖关系复杂, 人工耳蜗又是异物物质等, 这些都不可避免地提高了发生手术并发症的风险^[1]。

1 资料和方法

本文回顾分析北京协和医院耳蜗中心自 1995 年 9 月开展多导人工耳蜗植入手术以来, 共 950 例病例。其中由植入体引发的过敏反应 10 例, 发病率超过 1%。这些患者均为语前非综合征聋儿童, 男 6 例, 女 4 例。植入时年龄 13 个月~8 岁, 平均 2 岁 10 个月。有 1 例男孩, 患 Mondini 畸形; 植入时年

龄 2 岁 3 个月。其余患儿未发现中耳、内耳及身体其它部位畸形,既往无中耳炎及外伤手术史。术前经纯音测听和(或)ABR、40Hz 相关电位检查,双耳为重及极重度感音神经性聋。声导抗检查:双耳鼓

室压曲线均呈 A 型,声反射消失。畸变产物耳声发射检查(DPOAE):双耳均未引出。其它资料见表 1,表 2。

表 1 患者一般资料

病例	性别	植入时年龄(月)	首次发病年龄	植入侧别	植入体类型	过敏史
1	男	13	术后 1 月	左	CI 24 R	无食物、药物过敏
2	女	42	术后 6 年	左	CI 24 M	无食物、药物过敏
3	男	28	术后 6 年	左	CI 24 M	无食物、药物过敏
4	女	18	术后 1 月	左/右*	CI 24R	无食物、药物过敏
5	男	22	术后 1 年	右	CI 24 R	无食物、药物过敏
6	女	96	术后 3 月	右	COMBI C40*12	青霉素过敏
7	男	64	术后 8 年	右	COMBI C40*12	无食物、药物过敏
8	女	18	术后 2 月	左	COMBI C40*12	有食物过敏史*
9	男	26	术后 2 年	右	COMBI C40*12	无食物、药物过敏
10	男	19	术后 3 月	左	COMBI C40*12	无食物、药物过敏

左/右*:患儿首次为左耳植入,再次为右耳植入。例 8 有食物过敏史*:家长述患儿为过敏体质,有食用海鲜过敏现象

表 2 发病相关情况

病例	发病次数*	症状+体征	治疗方法	治疗结果*	发病间隔*
1	1 次	肿、痛、触软	抗生素	未再发	
2	1 次	肿、痛、触软 声音清晰度下降	抗生素、抗组胺	未再发	
3	2 次	肿胀、触软、清晰度下降	抗生素、抗组胺	未再发	近半年
4	4 次	红肿、波动感、痒	抗生素、抗组胺、取出、激素*、引流清创	对侧植入未再发	1 月
5	2 次	瘙痒、触软、肿胀、清晰度下降	抗生素、抗组胺	未再发	2 月
6	1 次	肿、发红、波动、瘙痒	抗生素、抗组胺	未再发	
7	3 次	肿、红点、波动、痛、清晰度下降	抗生素、激素*	未再发	1 周/8 月*
8	8 次	水肿、痛、波动、清晰度下降	抗生素、抗组胺	未再发	约 1 年*
9	1 次	肿、触痛、不适	抗生素、抗组胺	未再发	
10	1 次	肿、触痛	抗生素	未再发	

*均指首次发病至收集资料时的情况

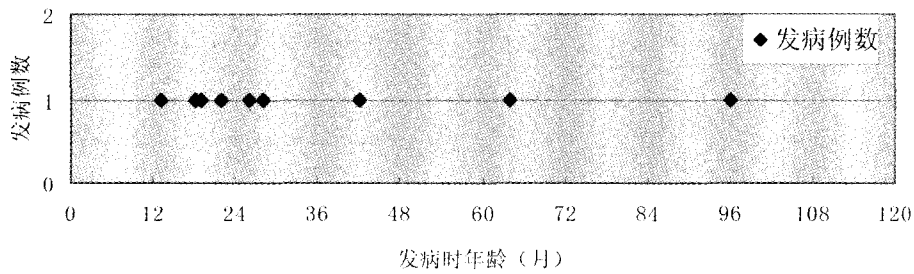
2 结果

从以上资料可以看出,在该院行人工耳蜗植入出现变态反应的患者均为儿童。其中病例 4 首次为左侧植入再次植入时为右侧,左右耳间无明显差异。在这些病例中有 5 例使用澳大利亚 cochlear 公司的产品,另外 5 例为奥地利 Med-EI 公司的产品。

这些患儿发病时大多数症状、体征较轻,主要表现为:植入侧局部肿胀水肿、疼痛,耳后不适、瘙痒感,声音清晰度下降,触及质软,有的患儿有波动感,局部有红点或发红。到收集资料时 5 例发病 1 次;2 例发病 2 次;例 4 发病 4 次,例 7 发病 3 次,例 8 于首次发病后每年同期都要发病 1 次,目前累计 8 次。

目前在该中心行人工耳蜗植入的患者中出现由植入体引发的变态反应超过 1%。根据附图所示发生该病的患儿中有 8 例年龄在 4 岁以下,另外 2 例在 5 岁以上。由于家长无法提供详细明确的过敏史,因此即使在病史采集中无过敏史者仍不能排除有过敏的可能。在本资料中发病时间均在术后 1 个月以上,因此考虑为迟发型变态反应。发病时间同年龄间未见相关性。对于发病时的症状、体征同治疗及预后的关系未见相关性,但从总体上看,绝大多数患儿都可通过药物等保守治疗控制并治愈病情。在这些病例中仅有 1 例取出装置,因此由该病引发的再次植入发生率接近 1%。在本资料中某家庭姐弟俩(例 1 和例 2)均在该中心接受人工耳蜗手术,

姐弟二人曾先后发生过敏症状,因此我们考虑该疾病可能存在家族易感性。见附图。



附图 年龄-发病例数关系

图版编号:1004-0951-(2010)05-0539-F1

3 讨论

硅橡胶是合成聚合物的一种,根据聚合链的长度和交联的程度硅橡胶可以被制成液体,胶体及固体合成物,因此在各行各业都有广泛的用途。人工耳蜗是一种电子装置,其植入体内部分主要由接受/刺激器和植入电极构成,包裹接受/刺激器的材料为硅橡胶聚合物,而植入电极也含有硅胶和硅胶黏合剂等^[2,3]。因此人工耳蜗接触人体组织的部分是含有多种硅胶成分的材料。

合成硅橡胶的重要材料之一既是二氧化硅。根据物理状态的不同其具有一定的生物特性,晶体状态的二氧化硅粒子可以激活巨噬细胞,刺激巨噬细胞及T淋巴细胞产生胞浆产物^[4~6],而这些产物可以增强针对外来抗原的抗体反应^[7]。有些作者指出在人造橡胶封套中含有的无定形二氧化硅,如果存在相应条件在体内可以转变成晶体二氧化硅^[8,9]。现在多数学者认为均质硅橡胶通过吸附抗原,如:磷酸铝和其它材料的微粒变成了“抗原储存库”,而这样的胶体微粒可以引发炎症反应和纤维化反应,但是否具有免疫原性或促有丝分裂原性,目前尚无确切的证据^[10]。另一方面,硅橡胶对于创伤愈合也有一定的影响。这种人造装置的植入可以通过许多方面改变创伤愈合的进程和该部位的构象,如:影响调节连接组织代谢的淋巴因子,显著降低白细胞介素-1 α 和胶原酶的水平^[11]。即使这种装置不具有免疫原性,也可以影响纤维素形成,那么潜在的免疫反应很可能发生在伤口延迟愈合的过程中^[12]。

对于人工耳蜗植入的安全性在此当然不必赘述^[13,14]。然而随着全球接受人工耳蜗植入的患者越来越多,人们必将面对新的并发症,但由耳蜗植入体成分引起的变态反应却非常少见,仅在近几年的文献中才见报道。2001年Kronenberg等报道了一例由于植入Nucleus22型人工耳蜗出现硅橡胶引发的异物反应^[15]。2006年Kunda等总结了从1999

年至2004年全美国共发生的3例由耳蜗中硅橡胶引起过敏反应的病例^[2],本文总结的10例患者也是于近几年才出现。由人工耳蜗中硅橡胶引起的变态反应是近几年才出现,还是我们对它认识并不清楚,这样的问题目前仍无法回答。2003年日本学者Harada等曾报道1例患者在植入Nucleus22型1年和5年后两次发生接受/刺激器脱出^[16],虽然作者认为第1次脱出是切口皮肤血运较差,并同患者既往乳突手术有关,而第2次脱出同中耳炎未愈有关。但仔细分析这样的理由仍不能让2人完全信服,且Kunda等怀疑这可能同局部迟发型变态反应有关^[2]。虽然硅橡胶聚合物稳定性好,同机体有较高的生物相容性,但在其它医学专业由硅橡胶植入体引起的变态反应早有报道^[17]。目前多数学者认为由硅橡胶引发的过敏反应是由T淋巴细胞介导的IV型变态反应^[12],发病一般在接触过敏原2~7d之后。但在多数文献及本文中为什么植入后几个月甚至几年才出现症状,原因仍不清楚。有些学者认为在这样的变态反应中开始时程度较轻,随着时间的推移才出现症状,且临床症状的严重程度还依赖患者的细胞及体液反应^[17]。另一个可能原因是长期慢性炎症可以改变硅橡胶针对免疫系统的表达,之后可能导致迟发性变态反应^[2]。有学者提出由硅橡胶引发的过敏反应中仍包括由IgE介导的I型变态反应^[18]。因为一些学者发现在乳腺植入体周围持续性存在嗜酸性粒细胞和超免疫球蛋白A^[19]。本文中例8在一次食用海鲜及奶制品后即出现植入体周围的肿胀我们考虑同此原因有关。目前由植入硅橡胶体引发变态反应的患者既往食物及药物过敏史仍不详,因此尚未发现两者间的相关性。然而详尽的过敏史对于寻找硅橡胶同食物和药物间任何的交叉反应都十分有帮助。对于硅橡胶引发的过敏症是否存在家族易感性,目前还不十分清楚,虽然本文中有姐弟俩先后在植入耳蜗后出现过敏症状,但因目前发病例数较少仍无法行系统全面的流行病学调

查。

目前全球主要有三家人工耳蜗生产公司,这三家公司的产品中所含有的硅橡胶成分不尽相同。因此在使用不同公司产品时,变态反应的发生可能会有不同。本文中使用的 Cochlear 公司和 Med - EI 公司产品的患儿各 5 名,未发现两者有明显差异。针对以上情况,在植入前要行严格的特异性过敏试验。这种试验包括:贴片法,划痕法和皮内法。贴片法主要用来检测不溶性成分或是否会发生接触性皮炎,贴片材料要贴敷在皮肤上 48~96 h,贴片法的敏感性和特异性大约为 70%。划痕法主要用来检测可溶性或被稀释的成分。如果上述两种方法是阴性或不能明确诊断,皮内法是更加敏感的检测方法^[20]。

耳蜗植入后,如出现植入体部位持续性肿胀或反复的红斑瘙痒,白细胞计数正常又无发热等感染体征时应高度怀疑变态反应的可能。当然诊断还应考虑病史和其它临床症状体征,如果贴片试验阳性,则可完全确诊。治疗中使用抗生素可以改善病情。目前除抗生素,抗组胺药物及免疫抑制剂也可适当使用。虽然在临床中根据症状可以使用皮质激素,但仍应慎重,因为这样有可能继发或加重细菌感染,延缓伤口愈合。本文中我们仅对少数病情迁延或其它药物效果不明显的患儿使用了皮质激素。对于药物仍无法控制病情的患者,及时手术取出装置是解决问题的唯一办法,术后症状会很快消失。

4 结论

人工耳蜗植入后由硅橡胶引发的变态反应非常少见,且早期诊断仍有一定难度。因此术后应密切随访,如出现局部症状除考虑细菌性炎症外,还应高度警惕变态反应的可能,并再行过敏试验。病情或诊断基本明确后,首先应行积极地保守治疗:包括抗生素、抗组织胺药物,穿刺抽液,必要时使用免疫抑制剂。一般情况下通过积极的保守治疗症状都可以控制,但如病情仍不见好转并有加重的趋势,则应尽快取出装置,待病情稳定后可选择无致敏原装置于对侧再次植入。

[参考文献]

- [1] 曹克利,魏朝刚,金昕,等.多道人工耳蜗植入 533 例临床分析[J].中华耳鼻喉科头颈外科杂志,2004,5(10):579-582.
- [2] Kunda LD, Stidham KR, Inserra MM, et al. Silicone allergy: a new cause for cochlear implant extrusion and its management[J]. Otolaryngology and Neurotology, 2006, 27:1 078-1 082.
- [3] 曹克利.儿童人工耳蜗手术的并发症与处理[J].中华耳科学杂志,2007,5(1):1-5.
- [4] Mancino D, Buono G, Cusano M, et al. Adjuvant effects of a crystalline silica on IgE and IgG1 antibody production in mice and their prevention by the macrophage stabilizer poly - 2 - vinylpyridineN - oxide[J]. Int Arch Allergy Immunol, 1983, 71: 279 - 281.
- [5] Dubois CM, Bissonnette E, Rola - Pleszczynski M. Asbestos fibers and silica particles stimulate rat alveolar macrophages to release tumor necrosis factor[J]. Am Rev Respir Dis, 1989, 139: 1 257 - 1 264.
- [6] Allison AC, Hrrington JS, Birbeck M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages[J]. J Exp Med, 1966, 124: 141 - 150.
- [7] Mancino D, Bevilacqua N. Adjuvant effect of amorphous silica on the immune response to various antigens in guinea pigs[J]. Int Arch Allergy Immunol, 1977, 53:97 - 103.
- [8] Heggors JP, Kossovsky N, Parsons RW, et al. Biocompatibility of silicone implants[J]. Ann Plast Surg, 1983, 11:38 - 45.
- [9] Yoshida SH, Swan S, Teuber SS, et al. Silicone breast implants: immunotoxic and epidemiologic issues[J]. Life Sci, 1995, 56: 1 299 - 1 310.
- [10] Barone EJ, Yager DR, Pozez AL, et al. Interleukin1 α and collagenase activity are elevated in chronic wounds[J]. Plast Reconstr Surg, 1998, 102:1 023 - 1 027.
- [11] Shanklin DR, Smaller DL. Dynamics of wound healing after silicone device implantation[J]. Exp Mol Pathol, 1999, 67:26 - 39.
- [12] Hoffman RA, Cohen NL. Complications of cochlear implant surgery[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1995, 104: 416 - 418.
- [13] Kempf HG, Johann K, Lenarz T. Complications in pediatric cochlear implant surgery[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1999, 256:128 - 132.
- [14] Kronenberg J, Wolf M, Migirov L, et al. Foreign body reaction to cochlear implant[J]. Oto - rhino - laryngol Nova, 2001, 11:207 - 209.
- [15] Harada T, Ishida K, Endo M, et al. Recurrent extrusion of cochlear implant at an interval of 5 years[J]. Otol Neurotol, 2003, 24:83 - 85.
- [16] Jimenez DF, Keating R, Goodeich J. Silicone allergy in ventriculoperitoneal shunts[J]. Childs Nerv Syst, 1994, 10:59 - 63.
- [17] Stuck BA, Hecksteden K, Klimek L, et al. Type - I hypersensitivity to a silicone tube after laryngectomy[J]. HNO, 2004, 52: 255 - 257.
- [18] Levenson T, Greenberger PA, Murphy R. Peripheral blood eosinophilia, hyperimmunoglobulinemia A and fatigue: possible complications following of silicone breast implant[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 1996, 77:119 - 122.
- [19] Parslow TG, Stites DP, Terr AI, et al. Medical Immunology[M]. 10th ed New York: Lange Medical Books/McGraw - Hill, 2001: 394 - 397.
- [20] Beer MH, Berkow R. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed. Whitehouse station, NJ: Merck Research Laboratories, 1999, 1 063 - 1 066.

[收稿日期] 2010 - 04 - 02

[作者简介] 刘勇智(1973 -),男,蒙古族,内蒙古包头市人。医学博士,副主任医师。