

自拟通窍定眩汤联合甲磺酸倍他司汀片治疗痰瘀阻窍型后循环缺血性眩晕的疗效观察[△]

何玉华^{1*}, 刘伟¹, 吴晓霓¹, 顾秀竹¹, 袁强² (1. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院神经内科, 四川 成都 610041)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)04-0416-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.04.008

摘要 目的:探讨自拟通窍定眩汤联合甲磺酸倍他司汀片治疗痰瘀阻窍型后循环缺血性眩晕的临床治疗效果。方法:选取2017—2019年四川大学华西医院收治的痰瘀阻窍型后循环缺血性眩晕患者96例,采用随机数字表法分成对照组、研究组,每组48例。对照组患者给予甲磺酸倍他司汀片治疗,研究组患者在对照组的基础上联合应用自拟通窍定眩汤治疗,均治疗14 d。比较两组患者的临床疗效、中医证候积分及血液流变学指标改善情况的差异,记录两组患者的不良反应发生情况。结果:研究组患者临床总有效率为93.75%(45/48),较对照组的68.75%(33/48)明显更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗1个疗程后,两组患者头晕目眩、恶心呕吐、倦怠乏力、耳鸣耳聋及头重如蒙等症积分,血浆黏度、全血黏度和纤维蛋白原水平均较治疗前明显降低,且研究组患者较对照明显更低,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者椎动脉平均血流速度、基底动脉平均血流速度较治疗前明显升高,且研究组患者较对照明显更高,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组、研究组患者的不良反应发生率分别为8.33%(4/48)、12.50%(6/48),两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:自拟通窍定眩汤联合甲磺酸倍他司汀片治疗痰瘀阻窍型后循环缺血性眩晕的疗效确切,能改善临床症状及血液流变学指标,且安全性较高。

关键词 自拟;通窍定眩汤;后循环缺血;眩晕;临床效果

Efficacy of Self-Made Tongqiao Dingxuan Decoction Combined with Betahistine Mesylate Tablets in the Treatment of Posterior Circulation Ischemic Vertigo with Phlegm Stasis Obstruction[△]

HE Yuhua¹, LIU Wei¹, WU Xiaoni¹, GU Xiuzhu¹, Yuan Qiang² (1. Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the treatment effects of self-made Tongqiao Dingxuan decoction combined with Betahistine mesylate tablets in the treatment of posterior circulation ischemic vertigo with phlegm stasis obstruction. METHODS: Totally 96 patients with posterior circulation ischemic vertigo with phlegm stasis obstruction admitted into West China Hospital, Sichuan University from 2017 to 2019 were extracted to be divided into the control group and the study group via the random number table, with 48 cases in each group. The control group was treated with Betahistine mesylate tablets, while the study group received self-made Tongqiao Dingxuan decoction on the basis of the control group. Two groups were treated for 14 d. The differences in clinical efficacy, traditional Chinese medicine syndrome score and improvement of hemorheology indicators between two groups were compared, and the incidence of adverse drug reactions was recorded. RESULTS: The total clinical effective rate of the study group was 93.75%(45/48), significantly higher than the control group 68.75%(33/48), the difference was statistically significant ($P<0.05$). After one course of treatment, symptom scores of vertigo, nausea and vomiting, fatigue, tinnitus and deafness and clouded heavy head, plasma viscosity, whole blood viscosity and fibrinogen level in both groups were significantly lower than those before treatment, and the study group was lower than the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The mean blood flow velocity of vertebral artery and basilar artery in two groups were significantly higher than those before treatment, and the study group was higher than the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in control group and study

[△] 基金项目:四川省中医药科研项目(No. 2017Z015)

* 主管中药师。研究方向:药学,中药学。E-mail: shubj@163.com

group was respectively 8.33%(4/48) and 12.50%(6/48), there was no significant difference between two groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of self-made Tongqiao Dingxuan decoction combined with Betahistine mesylate tablets in the treatment of posterior circulation ischemic vertigo with phlegm stasis obstruction is significant, which can improve the clinical symptoms and hemorheology indicators with higher safety.

KEYWORDS Self-Made; Tongqiao Dingxuan decoction; Posterior circulation ischemia; Vertigo; Clinical effects

后循环由基底动脉、椎动脉和大脑后动脉及细小分支组成,后循环缺血性眩晕是一组以后循环为主的颈动脉短暂性缺血性疾病^[1]。该病临床症状主要表现为眩晕,同时可伴有头痛、肢体和面部麻木以及短暂性意识障碍等,若未能及时予以治疗,病情严重者可出现后循环缺血性脑卒中,进而危及患者生命^[2]。现临床针对后循环缺血性眩晕的治疗尚无统一方案,多以抗凝、抗血小板聚集、改善微循环和脑保护等对症治疗为主^[3]。然而这类治疗仅能缓解临床症状,无法彻底根治,停药后极易复发。近年来,中西医结合治疗后循环缺血性眩晕有较大的进展,中医认为后循环缺血性眩晕的主要致病因素为痰瘀,平素脾胃不健,又喜食肥甘厚味,水谷不化,致使痰浊内生,日久阻滞脉络,运化不畅,导致瘀血,痰瘀内阻导致经脉不畅,脑髓不充以及脑窍失养,最终发为本病^[4]。因此,中医认为可通过通窍定眩、活血化瘀、燥湿化痰进行治疗。四川大学华西医院(以下简称“我院”)自拟通窍定眩汤由川芎、茯苓及珍珠母等多种药材组方而成,以通窍定眩、活血化瘀为治则。本研究通过使用该方治疗后循环缺血性眩晕患者,探讨其治疗效果,现报告如下。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

组别	性别/例		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	病程/($\bar{x}\pm s$,年)	合并基础疾病/例			既往吸烟史/例	既往饮酒史/例
	男性	女性			高血压	糖尿病	高脂血症		
研究组($n=48$)	28	20	56.61 $\pm$ 4.28	3.61 $\pm$ 0.89	10	9	13	9	8
对照组($n=48$)	27	21	56.73 $\pm$ 4.92	3.72 $\pm$ 0.93	8	12	15	11	9
χ^2/t	0.043		0.127	0.592	0.274	0.549	0.202	0.253	0.071
P	0.837		0.899	0.555	0.601	0.459	0.653	0.615	0.789

1.2 方法

所有患者入院后积极针对原发病进行治疗,并在治疗期间多休息、适量运动、合理饮食及忌烟酒等,并采用相应的抗凝、扩张血管和改善微循环等基础治疗。对照组患者给予甲磺酸倍他司汀片(规格:6 mg),1次6 mg,温水送服,1日3次。研究组患者在对照组的基础上联合自拟通窍定眩汤治疗,组方:川芎、茯苓和珍珠母各15 g,石菖蒲、法半夏和胆南星各12 g,丹参20 g,白术、橘红各10 g,生姜、炙甘草各6 g;在此基础上,血压高者加石决明30 g,桑寄生10 g;血脂高者加丹参、生山楂各10 g;肢体麻木者加鸡血藤、桑枝各10 g。上述药材加水400 ml熬煮至150 ml,每日早晚温服。两组患者均以14 d为1个疗程,1个疗程后观察治疗效果。

1.3 观察指标

(1)临床疗效。(2)不良反应。(3)参照《中药新药临床研究指导原则》^[7],比较患者治疗前、治疗1个疗程后的中医证候积分。中医证候中,主症为头晕目眩,次症包括恶心呕吐、倦怠乏力、耳鸣耳聋及头重如蒙;其中主症以0、2、4及6分记

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入2017—2019年我院收治的痰瘀阻窍型后循环缺血性眩晕患者96例。诊断标准:(1)后循环缺血符合《中国后循环缺血的专家共识》^[5]中的诊断标准,突发性的眩晕,伴有一种或多种神经系统缺损的症状和体征,颅脑多普勒超声检查显示椎-基底动脉供血不足。(2)中医诊断参考《中医内科病证诊断疗效标准》^[6],辨证分型为痰瘀阻窍症,眩晕,且伴胸闷恶心,肢体刺痛或麻木,肌肤甲错,唇甲紫绀,或皮肤如蚁状,舌质暗有瘀斑,苔白薄,脉滑或涩。纳入标准:(1)符合中西医诊断标准;(2)知情本研究且签署同意书者;(3)依从性好,可配合完成治疗。排除标准:(1)入组前1个月接受过其他治疗者;(2)对本研究用药有禁忌证者;(3)精神病患者或依从性较差者;(4)伴有严重心肝肾等功能障碍者;(5)因癫痫、占位及脑梗死等一系列其他疾病导致的眩晕者;(6)合并血液系统疾病、恶性肿瘤者;(7)妊娠期或哺乳期妇女。将96例患者采用随机数字表法分为对照组、研究组,每组48例。两组患者的一般资料相似,具有可比性,见表1。

为由无到重的积分,次症以0、1、2及3分记为由无到重的积分,分数越高,症状越严重。(4)采集患者治疗前、治疗1个疗程后的清晨空腹静脉血4 ml,以3 900 r/min的速度,半径11 cm,离心5 min,取上清液,-40℃冰箱中冷藏待用。采用ZL9000 plus型全自动血液流变仪(北京众驰伟业科技发展有限公司)测定两组患者的血浆黏度、全血黏度和纤维蛋白原水平。(5)于治疗前、治疗1个疗程后进行经颅多普勒超声(德国EME公司生产,型号为TC 2010 Compount III型)检查,患者坐位,头低位,静息,探头频率2 MHz,测定枕窗探测双椎动脉和基底动脉的平均血流速度。

1.4 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[7],中医证候积分减少率=治疗前后积分之差/治疗前积分 $\times 100\%$ 。痊愈:眩晕等临床症状消失,中医证候积分减少率 $\geq 90\%$;显效:眩晕等临床症状基本消失,偶有昏沉可正常生活及工作,70% $\leq$ 中医证候积分减少率 $<90\%$;有效:眩晕等临床症状有所改善,对正常生活及工作有一定影响,30% $\leq$ 中医证候积分减少率 $<70\%$;

无效;眩晕等临床症状无明显改善并加重,中医证候积分减少率<30%。总有效率=(痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

应用软件 SPSS 25.0 分析数据,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间差异实施独立样本 t 检验,组内差异实施配对 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间差异实施 χ^2 检验;设置检验标准 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组患者的临床总有效率为 93.75%(45/48),较对照组的 68.75%(33/48) 明显更高,差异有统计学意义($\chi^2=$

9.846, $P=0.002$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]
Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究组($n=48$)	11 (22.92)	19 (39.58)	15 (31.25)	3 (6.25)	45 (93.75)
对照组($n=48$)	6 (12.50)	14 (29.17)	13 (27.08)	16 (33.33)	33 (68.75)

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

治疗前,两组患者头晕目眩、恶心呕吐、倦怠乏力、耳鸣耳聋及头重如蒙的症状积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗 1 个疗程后,上述中医证候积分较治疗前降低,且研究组患者较对照组明显更低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 3 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome score between two groups($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	时间	中医证候积分				
		头晕目眩	恶心呕吐	倦怠乏力	耳鸣耳聋	头重如蒙
研究组(<i>n</i> =48)	治疗前	4.45±0.99	2.37±0.54	2.43±0.38	2.41±0.39	2.21±0.32
	治疗后	1.32±0.51 ^{*#}	1.05±0.42 ^{*#}	1.14±0.37 ^{*#}	1.04±0.36 ^{*#}	1.16±0.28 ^{*#}
对照组(<i>n</i> =48)	治疗前	4.53±0.87	2.41±0.38	2.39±0.36	2.47±0.23	2.17±0.23
	治疗后	2.56±0.69 [*]	1.66±0.41 [*]	1.68±0.34 [*]	1.54±0.35 [*]	1.61±0.29 [*]

注:与治疗前相比, $^*P<0.05$;与对照组相比, $^{\#}P<0.05$

Note: vs. before treatment, $^*P<0.05$; vs. control group, $^{\#}P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血液流变学指标水平比较

治疗前,两组患者血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、椎动脉平均血流速度及基底动脉平均血流速度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗 1 个疗程后的血浆黏度、全血黏度及纤维蛋白原水平均较治疗前明显降低,

且研究组患者较对照组明显更低,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗 1 个疗程后的椎动脉平均血流速度、基底动脉平均血流速度均较治疗前明显升高,且研究组患者较对照组明显更高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血液流变学指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of hemorheology indicators between two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	血浆黏度/(mpa·s)	全血黏度/(mpa·s)	纤维蛋白原/(g/L)	椎动脉平均血流速度/(cm/s)	基底动脉平均血流速度/(cm/s)
研究组($n=48$)	治疗前	2.41±0.30	13.58±1.42	3.59±0.53	20.45±3.07	23.80±4.10
	治疗后	1.03±0.35 ^{*#}	6.32±0.85 ^{*#}	1.54±0.48 ^{*#}	32.34±3.22 ^{*#}	37.82±3.78 ^{*#}
对照组($n=48$)	治疗前	2.34±0.27	13.73±1.08	3.70±0.69	20.78±2.07	23.69±3.45
	治疗后	1.66±0.29 [*]	8.79±0.97 [*]	2.62±0.51 [*]	26.85±3.79 [*]	29.71±3.28 [*]

注:与治疗前相比, $^*P<0.05$;与对照组相比, $^{\#}P<0.05$

Note: vs. before treatment, $^*P<0.05$; vs. control group, $^{\#}P<0.05$

2.4 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间,对照组患者发生恶心 2 例,胃肠道不适 2 例,不良反应发生率为 8.33%(4/48);研究组患者发生恶心 3 例,胃肠道不适 2 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 12.50%(6/48)。对照组和研究组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.447, P=0.504$)。

3 讨论

后循环缺血是一种脑血管病变,常见于中老年群体^[8-9]。因前庭神经核对脑部供血状态有较高的敏感性,故眩晕为后循环缺血患者常见的临床症状^[10]。据统计,若后循环缺血未能及时予以治疗,约有 1/3 的患者可发展为脑梗死,危及生命^[11]。因此,针对后循环缺血性眩晕患者的早期防治对于改善患者预后具有积极的临床意义。近年来,常规的西医治疗并未见显著的优势,多数西医治疗仅能缓解症状,未能根治,导致后循环缺血性眩晕患者病情迁延不愈^[12-13]。中医对于后循环

缺血性眩晕早有认识,认为其可归属于“眩晕”范畴,古籍中记载眩晕病位在于头窍,其病变脏器与脾肝肾等息息相关^[14]。现代医学在长期的临床实践中总结得出,后循环缺血性眩晕多数具有脑血管疾病危险因素,且以中老年群体居多,病情在湿、痰、虚、瘀的作用下,五脏受损,其中尤以痰瘀作用最为明显。故治疗应当以燥湿化痰、活血化瘀为基本理论指导。我院自拟通窍定眩汤正是针对后循环缺血性眩晕患者痰瘀阻窍症的病机特点,由涤痰汤化裁而来。涤痰汤原出自《奇效良方》,具有活血化瘀、通络开窍之效,是治疗眩晕的有效良方^[15]。

本研究结果显示,经过 1 个疗程的治疗,研究组患者的中医证候积分低于对照组,临床疗效高于对照组,表明自拟通窍定眩汤治疗后循环缺血性眩晕的疗效确切,可改善患者的临床症状。甲磺酸倍他司汀片属于组胺类药物,以往的研究结果显示,组胺是一种局部激素和神经递质,在能量产生、激素分泌及脑血流量的调节中均可发挥重要作用^[16-17]。甲磺酸倍他司汀

片可发挥扩张血管的效果,进而改善脑部血流量。自拟通窍定眩汤方中以川芎、丹参为君药,行活血通络、补血行血之效;以石菖蒲、法半夏和胆南星为臣药,发挥开窍化痰、醒神健脾之效;以茯苓、珍珠母、白术和橘红为佐药,发挥利水渗湿、安神定志之效;甘草调药和中,生姜调和脾胃;同时行辨证加减,诸药合用,发挥活血化瘀、通络开窍和燥湿化痰的效果。血浆黏度、全血黏度及纤维蛋白原均代表着血液的黏性,血液黏度升高可引起血流阻力增加,血流速度变慢,进而影响机体脏器功能正常供血,因此,血液流变学指标、脑血流指标亦可成为考察后循环缺血性眩晕疗效的指标之一^[18]。本研究结果显示,经过1个疗程的治疗,两组患者的血液流变学指标、脑部血流指标水平均有所改善,且观察组患者改善效果更佳。现代药理研究结果表明,川芎能够扩张血管,抗心肌缺血,抗氧化,扩张脑部血管,改善微循环;丹参中的丹参酮类化合物不仅可降低血-脑脊液屏障通透性,还可抑制细胞内氧化应激,发挥脑保护作用,达到改善脑缺血再灌注损伤及血流流变学的效果;法半夏中的麻黄碱可兴奋 α_2 肾上腺素,发挥明显的调节血脂代谢作用,间接调节机体血液流变学^[19-21]。本研究中,安全性指标方面,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义,表明联合应用自拟通窍定眩汤治疗的安全性较好。此外,本研究由于时间、经费及自身的不足,病例纳入有限,未能对患者进行长期随访,结果难免存在偏倚,后续将做进一步的研究。

综上所述,自拟通窍定眩汤联合甲磺酸倍他司汀片治疗后循环缺血性眩晕的疗效确切,可改善患者临床症状及血液流变学指标,且安全性较高。

参考文献

[1] Blasberg TF, Wolf L, Henke C, et al. Isolated transient vertigo: posterior circulation ischemia or benign origin? [J]. BMC Neurol, 2017,17(1):111.

[2] Li X,Liu M,Zhang Y,et al. Acupuncture for vertebrobasilar insufficiency vertigo: Protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine(Baltimore), 2017,96(50):e9261.

[3] 刘媛媛,刘万敏. 关于后循环缺血性眩晕的中西医研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(17):153-154.

[4] 刘迅,吴智兵. 从五脏虚损论治眩晕探析[J]. 江苏中医药, 2019,51(6):9-11.

[5] 中国后循环缺血专家共识组. 中国后循环缺血的专家共识[J].

中华内科杂志,2006,45(9):786-787.

[6] 中医内科病证诊断疗效标准(十七)[J]. 湖北中医杂志,2003, 25(11):57.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑)[M]. 中华人民共和国卫生部,1993:24-26.

[8] Wang X,Tong X,Shi M,et al. Occipital Artery to Extradural Vertebral Artery Bypass for Posterior Circulation Ischemia [J]. Oper Neurosurg(Hagerstown), 2019,16(5):527-538.

[9] 杨静. 后循环缺血患者的临床表现探讨[J]. 中国医药指南, 2017,15(33):162-163.

[10] 李妍,崔应麟. 后循环缺血性眩晕的中西医研究进展[J]. 中医研究,2019,32(9):77-80.

[11] Chen R,Su R,Deng M,et al. A Posterior Circulation Ischemia Risk Score System to Assist the Diagnosis of Dizziness [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2018,27(2):506-512.

[12] 金玲. 中西医结合治疗后循环缺血性眩晕46例[J]. 山东中医杂志,2015,34(4):276-277,279.

[13] 阮明军,郑峰,伊万里. 三参通络汤配合臭氧自血回输对后循环缺血性眩晕(气虚血瘀型)患者血黏度的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(3):395-398,402.

[14] 周艳红,纪春玲. 中医治疗后循环缺血性眩晕[J]. 中国医药指南,2015,13(32):193-194.

[15] 李彪龙. 中医辨治眩晕简况[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(8):110-111,116.

[16] Luo L, Wei XQ, Jia BZ, et al. Modulating Linker Composition of Haptens Resulted in Improved Immunoassay for Histamine [J]. Biomolecules, 2019,9(10):597.

[17] 王燕,吴涛,赵铎,等. 注射用丹参多酚酸联合甲磺酸倍他司汀片治疗后循环缺血性眩晕的疗效[J]. 药物评价研究,2019,42(2):254-257.

[18] 卢丹,孙伟. VBI性眩晕患者血浆内皮素水平与血液流变相关性研究[J]. 重庆医学,2009,38(6):663-664.

[19] 姜维,陈曦,胡娜,等. 川芎当归不同配伍对偏头痛大鼠体内5-HT,NO和NOS的影响研究[J]. 现代生物医学进展,2017,17(5):830-834.

[20] 马丙祥,董宠凯. 丹参的药理作用研究新进展[J]. 中国药房, 2014,25(7):663-665.

[21] 张明发,沈雅琴. 半夏及其炮制品对神经和循环系统的药理作用研究进展[J]. 抗感染药学,2017,14(9):1643-1648.

(收稿日期:2020-08-21)

(上接第415页)

[16] 常卓,李娜,张杨,等. 补肾活血方对抗心磷脂抗体阳性复发性流产患者血清和蜕膜中环氧化酶2及前列腺素E2的影响研究[J]. 中国全科医学,2020,23(9):1158-1163,1168.

[17] 李旭升,洪丽霞,金庆跃. 子宫平滑肌前列腺素E2受体分布与复发性自然流产发病机制的相关性研究[J]. 浙江医学,2018, 40(7):676-679,782.

[18] 朱姗姗,陆支越,王爽. 牙周基础治疗对先兆流产孕妇炎症因子和妊娠结局的影响[J]. 国际口腔医学杂志,2018,45(3):319-

323.

[19] 陈柳青,连炬飞,曾丽,等. 探讨BA,EMAb及ACA与不明原因复发性自然流产的相关性[J]. 现代检验医学杂志,2015(4): 137-140.

[20] Li J, Xu D, Li HL. Evaluation of failed immunotherapy among patients with negative APLA recurrent spontaneous abortion by serum anticardiolipin antibodies and mononuclear cell of Tim-1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(5):908-912.

(收稿日期:2020-12-09)