

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.023

眩晕宁颗粒联合盐酸倍他司汀对 VBIV 患者动脉血流速度、氧化应激及血液流变学的影响 *

曹 睿¹ 孟祥林¹ 周燕萍¹ 张晓春^{1Δ} 付茂月² 陈 昆³ 李鸢嵩¹ 赵品勇¹ 明 静¹

(1 四川大学华西医院宜宾医院药学部 四川 宜宾 644099; 2 四川大学华西医院宜宾医院神经内科 四川 宜宾 644099;

3 西南医科大学附属医院药学部 四川 泸州 646000)

摘要 目的:探讨眩晕宁颗粒联合盐酸倍他司汀对椎-基底动脉供血不足性眩晕症(VBIV)患者动脉血流速度、氧化应激及血液流变学的影响。**方法:**选取我院于2018年2月~2019年7月期间接收的360例VBIV患者。采用随机数字表法将患者分为研究组(n=180)、对照组(n=180),对照组予以盐酸倍他司汀治疗,研究组在对照组基础上联合眩晕宁颗粒治疗,比较两组患者疗效、动脉血流速度、氧化应激及血液流变学指标情况,记录两组不良反应发生率。**结果:**研究组治疗1个月后的临床总有效率为84.44%(152/180);高于对照组的66.11%(119/180)($P<0.05$)。两组患者治疗1个月后左侧椎动脉、右侧椎动脉、基底动脉平均血流速度均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗1个月后超氧化物歧化酶(SOD)升高,且研究组高于对照组($P<0.05$);而丙二醛(MDA)则降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗1个月后红细胞聚集指数、红细胞压积、全血黏度均降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应的发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:**眩晕宁颗粒联合盐酸倍他司汀治疗VBIV,可减轻机体氧化应激,改善患者动脉血流速度及血液流变学,且不增加不良反应发生率,疗效显著。

关键词:眩晕宁颗粒;盐酸倍他司汀;椎-基底动脉供血不足;眩晕症;动脉血流速度;氧化应激;血液流变学

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)10-1912-04

The Effect of Xuanyunning Granule Combined with Betahistine on Arterial Blood Flow Velocity, Oxidative Stress and Hemorheology in VBIV*

CAO Rui¹, MENG Xiang-lin¹, ZHOU Yan-ping¹, ZHANG Xiao-chun^{1Δ}, FU Mao-yue², CHEN Kun³, LI Zhi-song¹,ZHAO Pin-yong¹, MING Jing¹

(1 Department of Pharmacy, Yibin Hospital of West China Hospital of Sichuan University, Yibin, Sichuan, 644099, China;

2 Department of Internal Neurology, Yibin Hospital of West China Hospital of Sichuan University, Yibin, Sichuan, 644099, China;

3 Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Xuanyunning granule combined with betahistine on arterial blood flow velocity, oxidative stress and hemorheology in vertebrobasilar insufficiency vertigo (VBIV). **Methods:** From February 2018 to July 2019, 390 patients with VBIV who were received by our hospital were selected. The patients were divided into study group (n=180) and control group (n=180) by random number table method. The control group was treated with betahistine hydrochloride. The study group was treated with Xuanyunning granule on the basis of the control group. The curative effect, arterial blood flow velocity, oxidative stress and hemorheology indexes of the two groups were compared, and the incidence of adverse reactions of the two groups was recorded. **Results:** The total effective rate of the study group after 1 month of treatment was 84.44% (152/180) and higher than 66.11% (119/180) of the control group ($P<0.05$). The mean blood flow velocity of left vertebral artery, right vertebral artery and basilar artery in the two groups increased at after 1 month of treatment, and the study group was higher than the control group ($P<0.05$). After 1 month of treatment, the superoxide dismutase (SOD) of the two groups increased, and the study group was higher than the control group ($P<0.05$), while the malondialdehyde (MDA) decreased, and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). After 1 month of treatment, the red blood cell aggregation index, hematocrit and whole blood viscosity of the two groups decreased, and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Xuanyunning granule combined with betahistine hydrochloride is effective in the treatment of VBIV, which can reduce the body's oxidative stress, improve the arterial blood flow velocity and hemorheology, and do not increase the incidence of adverse reactions, which has a good effect.

* 基金项目:四川省卫生厅科技项目(16PJ1381)

作者简介:曹睿(1988-),男,硕士,主管药师,研究方向:药物临床应用,E-mail: htcaorui@163.com

Δ 通讯作者:张晓春(1972-),男,硕士,主管药师,研究方向:眩晕患者用药研究,E-mail: 1045688267@qq.com

(收稿日期:2020-09-23 接受日期:2020-10-18)

Key words: Xuanyunning granules; Betahistine hydrochloride; Vertebrobasilar insufficiency; Vertigo; Arterial blood flow velocity; Oxidative stress; Hemorheology

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1912-04

前言

椎-基底动脉供血不足性眩晕症 (Vertigo due to vertebrobasilar insufficiency, VBIV) 是神经内科和急诊科的常见病, 主要是指由椎-基底动脉缺血引起的小脑、脑干及部分脑组织可逆性功能障碍, 临床以眩晕为主要症状, 轻者仅出现阵发性视物旋转, 病情严重者可出现后循环卒中, 危及患者性命^[1-3]。目前临床针对 VBIV 的治疗尚无特异性方案, 多以钙离子拮抗剂、改善微循环、扩张血管等对症治疗为主^[4]。盐酸倍他司汀是治疗 VBIV 的常用药物, 可获得一定疗效, 但长期应用不良反应较多, 患者依从性较差^[5]。眩晕宁颗粒是一种中成药, 常用来治疗痰湿中阻、肝肾不足引起的头晕、头昏症状^[6,7]。本研究通过对我院收治的部分 VBIV 患者给予眩晕宁颗粒联合盐酸倍他司汀治疗, 疗效显著, 现整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院于 2018 年 2 月~2019 年 7 月期间接收的 360 例 VBIV 患者。纳入标准: (1) 诊断标准参考《眩晕诊治多学科专家共识》^[8]; (2) 患者及其家属知情本研究且签署同意书; (3) 对本次研究用药不存在禁忌证。排除标准: (1) 血液系统疾病或近期感染者; (2) 因癫痫、颅内占位、脑梗等一系列其他疾病导致的眩晕; (3) 合并精神障碍, 无法正常沟通交流者; (4) 入组前 1 个月接受过其他治疗者; (5) 依从性差, 中途退出治疗者; (6) 脑梗死或脑出血者。采用随机数字表法将患者分为研究组 (n=180)、对照组 (n=180), 其中对照组男 118 例, 女 62 例, 年龄 36~78 岁, 平均 (61.28±4.61) 岁; 病程 1~5 年, 平均 (3.09±0.86) 年; 合并基础疾病: 高血压病 12 例, 糖尿病 19 例, 高脂血症 15 例; 有饮酒史者 36 例, 有吸烟史者 27 例。研究组男 109 例, 女 71 例, 年龄 33~74 岁, 平均 (62.09±5.37) 岁; 病程 1~7 年, 平均 (3.17±0.91) 年; 合并基础疾病: 高血压病 16 例, 糖尿病 15 例, 高脂血症 12 例; 有饮酒史者 32 例, 有吸烟史者 29 例。两组一般资料比较无差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

两组患者入院后积极控制原发疾病, 维持营养饮食。在此基础上, 对照组予以盐酸倍他司汀 (广东邦民制药有限公司, 国药准字 H44022849, 规格: 5 mg) 治疗, 口服, 10 mL/次, 3 次/d。研究组则在对照组的基础上联合眩晕宁颗粒 [桂林三金药业股份有限公司, 国药准字 Z45020604, 规格: 每袋装 8g (无糖型, 相当于原药材 15 g)] 治疗, 温水冲服, 8 g/次, 3 次/d。两组均治疗 1 个月。

1.3 观察指标

(1) 记录治疗 1 个月后两组的临床疗效。具体如下: 无效: 眩晕等临床症状、体征未见改善甚至加重, 经颅多普勒超声 (Transcranial Doppler, TCD) 参数改善 50% 以下; 有效: 眩晕等临床症状、体征有所改善, TCD 参数改善 $\geq 50\%$; 显效: 眩晕等临床症状、体征消失, TCD 参数恢复正常。总有效率 = 显效率 + 有效率^[9]。(2) 于治疗前、治疗 1 个月后采用 TCD 探测左侧椎动脉、右侧椎动脉和基底动脉的平均血流速度。(3) 记录两组治疗期间不良反应状况。(4) 于治疗前、治疗 1 个月后抽取患者清晨空腹静脉血 3 mL, 经离心半径 12 cm, 3800 r/min 离心 14 min, 取上清液置于冰箱 (-40℃) 中待测。采用酶联免疫吸附试验检测超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD), 丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 水平, 严格遵守试剂盒 (上海双赢生物试剂有限公司) 说明书进行操作。采用北京世帝仪器公司生产的 R80a 型全自动血液流变仪测定两组患者的红细胞聚集指数、红细胞压积、全血黏度。

1.4 统计学方法

研究数据采用 SPSS25.0 软件分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料用 % 表示, 采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗 1 个月后, 研究组的临床总有效率为 84.44% (152/180); 高于对照组的 66.11% (119/180), 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 详见表 1。

表 1 两组疗效比较 [例 (%)]

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups [n (%)]

Groups	Markedly effective	Valid	Invalid	Total effective rate
Control group (n=180)	41 (22.78)	78 (43.33)	61 (33.89)	119 (66.11)
Study group (n=180)	63 (35.00)	89 (49.44)	28 (15.56)	152 (84.44)
χ^2				16.254
P				0.000

2.2 两组动脉血流速度比较

两组患者治疗前左侧椎动脉、右侧椎动脉、基底动脉平均

血流速度比较无差异 ($P>0.05$); 两组患者治疗 1 个月后左侧椎动脉、右侧椎动脉、基底动脉平均血流速度均升高, 且研究组高

于对照组 ($P<0.05$); 详见表 2。

2.3 两组氧化应激指标比较

两组患者治疗前 SOD、MDA 比较无差异 ($P>0.05$); 两组

患者治疗 1 个月后 SOD 升高, 且研究组高于对照组 ($P<0.05$);

而 MDA 则降低, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$); 详见表 3。

表 2 两组动脉血流速度比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of arterial blood flow velocity between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Left vertebral artery(cm/s)		Right vertebral artery(cm/s)		Basilar artery(cm/s)	
	Before treatment	After 1 month of treatment	Before treatment	After 1 month of treatment	Before treatment	After 1 month of treatment
Control group(n=180)	19.81± 3.36	23.58± 2.92*	18.99± 2.43	23.74± 3.10*	21.77± 2.75	24.88± 2.57*
Study group(n=180)	19.74± 2.27	28.91± 3.30*	18.87± 3.38	27.47± 3.85*	21.30± 2.24	29.25± 2.98*
t	0.232	16.229	0.387	10.124	1.778	14.899
P	0.817	0.000	0.699	0.000	0.776	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

表 3 两组氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of oxidative stress indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	SOD(U/mL)		MDA(nmol/mL)	
	Before treatment	After 1 month of treatment	Before treatment	After 1 month of treatment
Control group(n=180)	43.23± 4.07	55.97± 5.96*	6.84± 0.94	4.95± 0.72*
Study group(n=180)	43.07± 5.14	66.91± 6.82*	6.76± 0.81	3.26± 0.65*
t	0.372	16.205	0.865	23.375
P	0.744	0.000	0.368	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组血液流变学指标比较

两组患者治疗前红细胞聚集指数、红细胞压积、全血黏度比较无差异 ($P>0.05$); 两组患者治疗 1 个月后红细胞聚集指

数、红细胞压积、全血黏度均降低, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$);

详见表 4。

表 4 两组血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of hemorheology indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Red blood cell aggregation index		Hematocrit(V/V)		Whole blood viscosity(mPa·s)	
	Before treatment	After 1 month of treatment	Before treatment	After 1 month of treatment	Before treatment	After 1 month of treatment
Control group(n=180)	0.97± 0.07	0.79± 0.09*	0.48± 0.06	0.38± 0.07*	1.90± 0.25	1.46± 0.17*
Study group(n=180)	0.98± 0.11	0.67± 0.08*	0.49± 0.09	0.29± 0.05*	1.87± 0.23	1.05± 0.13*
t	1.029	13.370	1.240	14.037	1.185	25.703
P	0.304	0.000	0.216	0.000	0.237	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.5 两组不良反应发生率比较

治疗期间, 对照组出现疼痛加重、胃肠道不适各 1 例, 不良反应发生率为 1.11%(2/180); 研究组出现 1 例疼痛加重、3 例胃肠道不适, 不良反应发生率为 2.22%(4/180), 两组不良反应的发生率对比无差异 ($\chi^2=0.678, P=0.410$)。

3 讨论

当椎 - 基底动脉侧支循环不足, 血流较慢, 正常脑功能需求难以满足则可发生 VBIV^[10,11]。VBIV 的反复发作可演变成以小脑、脑干或枕叶为主的完全性卒中, 若不及时干预治疗, 长期的遗留神经功能障碍可危及患者性命, 故尽快终止 VBIV 的

发作对于改善患者预后具有积极的临床意义^[12-14]。VBIV 的发病机制复杂, 其中能量代谢、血循环障碍、氧化应激均是脑缺血损伤的重要环节, 其中脑缺血时, 氧化应激反应可导致较多的氧自由基生成, 减弱脑组织抗氧化作用, 加重组织损伤^[15-17]。目前本病的治疗主要采用扩张脑血管、改善脑血液供应等西药治疗措施, 但一直难以达到理想效果^[18-20]。眩晕宁颗粒的主要成分包括白术、茯苓、泽泻、半夏、墨旱莲、菊花、陈皮、牛膝、女贞子、甘草等, 现代药理学研究发现^[21], 眩晕宁颗粒有镇静安神、改善微循环的作用, 故对 VBIV 患者的临床症状也有明显改善作用。

本次研究结果显示, 研究组治疗后的左侧椎动脉、右侧椎动脉、基底动脉平均血流速度以及疗效明显优于对照组, 提示

眩晕宁颗粒联合盐酸倍他司汀治疗 VBIV, 疗效显著, 可有效改善机体血流速度。究其原因, 盐酸倍他司汀是一种组胺类药物, 可作用于内耳微循环和前庭神经核多突触神经元, 进而增加血流量, 缓解眩晕症状; 同时盐酸倍他司汀具有抗血小板聚集作用, 可进一步疏通微循环, 提高脑组织灌注^[22,23]。眩晕宁颗粒中的墨旱莲、女贞子、牛膝补益肝肾、活血化痰, 半夏、白术、陈皮、泽泻、茯苓通畅气机、健脾利湿, 菊花潜阳明目平肝, 甘草调和诸药^[24,25]。诸药配伍, 可起到升清降浊、健脾利湿的作用。MDA 是氧自由基反应的代谢产物, SOD 是氧自由基清除剂, 正常机体中的 MDA 和 SOD 处于平衡状态, 当机体出现供血不足时可导致 MDA 水平过度上升, 使得 SOD 的清除能力无法抑制 MDA 的升高, 进而发生脑损伤^[26,27]。此外也有研究表明 VBIV 患者处于血液高凝状态, 易诱发血栓, 加重供血不足病情严重程度^[28]。本研究两种治疗方案均可减轻机体氧化应激, 改善其血液流变学状况, 但眩晕宁颗粒联合盐酸倍他司汀治疗的改善效果明显更佳。药理研究证实^[29,30], 墨旱莲具有抗氧化应激、抗炎、抗血栓形成等药理作用; 泽泻具有利尿、抗动脉粥样硬化、降血糖血脂、抗炎及免疫调节的作用; 茯苓中的茯苓酸在抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降血糖等方面均有较好的效果; 陈皮具有抗氧化、抗炎、降脂等作用; 牛膝中的牛膝皂苷具有改善机体血液流变学、抗凝血、抗氧化等作用。另两组不良反应的发生率对比无差异, 可见眩晕宁颗粒联合盐酸倍他司汀治疗安全性较好, 不会增加不良反应发生率。

综上所述, 眩晕宁颗粒联合盐酸倍他司汀治疗 VBIV, 可使机体氧化应激减轻, 改善患者动脉血流速度及血液流变学, 且不增加不良反应发生率, 疗效显著。

参考文献(References)

- [1] Elhfnawy AM, Abd El-Raouf M, Volkmann J, et al. Relation of infarction location and volume to vertigo in vertebrobasilar stroke[J]. Brain Behav, 2020, 10(3): e01564
- [2] Ogura S, Tanaka E, Ashida S, et al. Vertebrobasilar territory embolisms due to the ununited fracture of the right clavicle from 35 years ago[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2018, 58(10): 631-635
- [3] 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
- [4] Lima Neto AC, Bittar R, Gattas GS, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Vertebrobasilar Insufficiency: A Review of the Literature[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2017, 21(3): 302-307
- [5] İnan HC, Kırac M. An Evaluation of the Effects of Betahistine and Dimenhydrinate on Posterior Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo[J]. Turk Arch Otorhinolaryngol, 2019, 57(4): 191-196
- [6] 刘喜花, 刘强. 眩晕宁颗粒联合长春西汀治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕症疗效观察[J]. 中国药业, 2018, 27(17): 54-56
- [7] 刘少敏, 胡钢钢. 探讨眩晕宁颗粒在良性阵发性位置性眩晕治疗的价值[J]. 江西医药, 2018, 53(06): 588-589, 594
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华神经科杂志编辑委员会. 眩晕诊治多学科专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(11): 805-812
- [9] 敖勇, 廖力勇, 蔡丽. 中西药结合治疗急性椎-基底动脉供血不足性眩晕症临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(5): 212-214
- [10] Buch VP, Madsen PJ, Vaughan KA, et al. Rotational vertebrobasilar insufficiency due to compression of a persistent first intersegmental vertebral artery variant: case report [J]. J Neurosurg Spine, 2017, 26(2): 199-202
- [11] Choi JH, Seo JD, Kim MJ, et al. Vertigo and nystagmus in orthostatic hypotension[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(4): 648-655
- [12] Park J, Lee C, You N, et al. Cervicogenic vertigo treated by c1 transverse foramen decompression : a case report[J]. Korean J Spine, 2014, 11(3): 209-211
- [13] Peng B, Pang X, Yang H. Chronic neck pain and episodic vertigo and tinnitus[J]. Pain Med, 2015, 16(1): 200-202
- [14] Kim JH, Choi H, Kang JW. Audiovestibular impairment presenting as a portent of vertebrobasilar infarction [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2014, 75(1): 48-49
- [15] Haisa T, Tsuda T, Hagiwara K, et al. Vertebrobasilar infarction related to giant cell (temporal) arteritis: case report [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2015, 55(1): 95-100
- [16] Yamanaka T, Fukuda T, Shiota S, et al. The prevalence and characteristics of metabolic syndrome in patients with vertigo[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e80176
- [17] Sarkar J, Wolfe SQ, Ching BH, et al. Bow hunter's syndrome causing vertebrobasilar insufficiency in a young man with neck muscle hypertrophy[J]. Ann Vasc Surg, 2014, 28(4): 1032.e1-1032.e10
- [18] Yacovino DA, Hain TC. Clinical characteristics of cervicogenic-related dizziness and vertigo[J]. Semin Neurol, 2013, 33(3): 244-255
- [19] 邓海霞. 建瓯汤化裁内服、针灸辨治痰瘀交阻证椎-基底动脉供血不足性眩晕 38 例[J]. 环球中医药, 2019, 12(1): 98-100
- [20] 刘金榜, 李筠. 益气聪明汤对椎-基底动脉供血不足性眩晕患者血流速度与 ET-1 及 CGRP 水平影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(12): 2123-2125, 2128
- [21] 宋鑫, 晋舒, 刘佳, 等. 眩晕宁颗粒联合天麻素注射液治疗眩晕的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1437-1440
- [22] Scholtz AW, Hahn A, Stefflova B, et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial [J]. Clin Drug Investig, 2019, 39(11): 1045-1056
- [23] Asadi P, Zia Ziabari SM, Majdi A, et al. Cinnarizine/betahistine combination vs. the respective monotherapies in acute peripheral vertigo: a randomized triple-blind placebo-controlled trial[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(11): 1513-1519
- [24] 王紫嫣, 王泽雨, 王国强, 等. 抑眩宁颗粒对小鼠和大鼠缺血性眩晕的治疗作用及其机制 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2019, 45(3): 546-550
- [25] 张龙. 眩晕宁颗粒联合天麻素注射液治疗颈性头痛的效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(71): 140
- [26] Zhang D, Zhang S, Zhang H, et al. Evaluation of vertebrobasilar artery changes in patients with benign paroxysmal positional vertigo [J]. Neuroreport, 2013, 24(13): 741-745
- [27] Hoshino T, Nagao T, Mizuno S, et al. Transient neurological attack before vertebrobasilar stroke[J]. J Neurol Sci, 2013, 325(1-2): 39-42
- [28] 王健, 孙胜, 杨传东, 等. 保守治疗颈性眩晕的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(7): 1354-1357
- [29] 都兴东, 赵娜娜. 晕吐宁颗粒抗眩晕作用研究 [J]. 中国药师, 2015, 18(9): 1591-1593
- [30] 康凤河, 林虹, 李益平. 评价眩晕宁加减结合氟桂利嗪对眩晕症的完全随机对照试验研究 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(13): 2480-2482, 2492