

苦碟子注射液联合纳洛酮治疗后循环缺血性眩晕的临床研究

李嘉辉

浚县人民医院 神经内科, 河南 鹤壁 456250

摘要: **目的** 探讨苦碟子注射液联合纳洛酮治疗后循环缺血性眩晕的临床效果。**方法** 选择浚县人民医院 2014 年 6 月—2016 年 12 月收治的 94 例后循环缺血性眩晕患者, 随机分成对照组和治疗组, 每组各 47 例。对照组静脉滴注盐酸纳洛酮注射液, 2.4 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注苦碟子注射液, 20 mL 加入生理盐水 250 mL, 1 次/d。两组患者均持续治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者内皮功能、血流动力学、眩晕症状量表评分以及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床总有效率分别为 78.22%、95.74%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组内皮素-1 (ET-1)、血管性血友病因子 (vWF)、血栓调节蛋白 (TM) 均较治疗前显著降低, 降钙素基因相关肽 (CGRP) 均较治疗前升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组内皮功能明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组椎基底动脉、右侧椎动脉和左侧椎动脉指标均较治疗前显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些血流动力学指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组眩晕症状量表评分均较治疗前显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组眩晕症状量表评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 苦碟子注射液联合纳洛酮治疗后循环缺血性眩晕的疗效显著, 能够有效纠正内皮功能及血流动力学, 促进疾病的恢复, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 苦碟子注射液; 盐酸纳洛酮注射液; 后循环缺血性眩晕; 内皮功能; 血流动力学

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)04 - 0745 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.006

Clinical study on Kudiezi Injection combined with naloxone in treatment of posterior circulation ischemic dizziness

LI Jia-hui

Department of Neurology, Junxian People's Hospital, Xunxian 456250, China

Abstract: Objective To discuss the clinical effect of Kudiezi Injection combined with naloxone in treatment of posterior circulation ischemic dizziness. **Methods** Patients (94 cases) with posterior circulation ischemic dizziness in Junxian People's Hospital from June 2014 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 47 cases. Patients in the control group were iv administered with Naloxone Hydrochloride Injection, 2.4 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Kudiezi Injection on the basis of the control group, 20 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and endothelial function, hemodynamics, vertigo symptom scale score, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 78.22% and 95.74%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). ET-1, vWF, and TM in two groups were significantly decreased, but CGRP was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these endothelial function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Vertebrobasilar artery, right vertebral artery, and left vertebral artery indexes in two groups were significantly decreased, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). And those hemodynamic indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The vertigo symptom scale score in two groups was decreased ($P < 0.05$), and the score in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant

收稿日期: 2017-12-23

作者简介: 李嘉辉 (1977—), 女, 主治医师, 研究方向为脑血管病、眩晕。Tel: 15839292788 E-mail: jyuwerds@163.com

difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kudiezi Injection combined with naloxone has good effect in treatment of posterior circulation ischemic dizziness, and can effectively correct endothelial function and hemodynamics, and promote the recovery of disease, which has a certain clinical application value.

Key words: Kudiezi Injection; Naloxone Hydrochloride Injection; posterior circulation ischemic dizziness; endothelial function; hemodynamics

后循环缺血是临床较为常见的脑血管病变,约占缺血性卒中的 20%,主要由动脉粥样硬化导致动脉发生闭塞及狭窄,造成动脉夹层、血栓形成、低灌注等,可出现眩晕、肢体无力、视觉障碍、呕吐等表现,其中眩晕为其最常见表现症状^[1-2]。Blum 等^[3]研究显示,后循环缺血性眩晕多伴程度不一的内皮功能及血流动力学异常,参与动脉粥样硬化形成,导致病情加剧。纳洛酮为脑血管疾病的常用药物,可增加血流量,缓解再灌注损伤,确保细胞膜的稳定性,有研究指出,后循环缺血性眩晕单用纳洛酮难以彻底改善疾病,需以其他药物辅助治疗^[4]。苦碟子注射液可起到活血祛瘀等功效,既往多应用于瘀血闭阻型胸痹,近年来有研究报道其用于后循环缺血性眩晕可增加临床疗效,但具体作用机制并不明确^[5]。本研究旨在探讨纳洛酮联合苦碟子注射液治疗后循环缺血性眩晕的临床疗效,并分析其对内皮功能与血流动力学的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择浚县人民医院 2014 年 6 月—2016 年 12 月收治的 94 例后循环缺血性眩晕患者,所有患者均符合后循环缺血性眩晕相关诊断标准^[6]。其中男 46 例,女 48 例;年龄 42~70 岁,平均年龄(60.14±5.60)岁;合并糖尿病 15 例,高脂血症 24 例,高血压 37 例。该研究通过浚县人民医院医学伦理委员会的审核,且患者及其家属对该研究均知情同意。排除脑梗死、脑出血等脑部病变,肝肾等器官显著病变,及药物或酒精依赖史者。

1.2 药物

盐酸纳洛酮注射液由国药集团国瑞药业有限公司生产,规格 1 mL:0.4 mg,产品批号 140319;苦碟子注射液由沈阳双鼎制药有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 140513。

1.3 分组及治疗方法

随机分为对照组和治疗组,每组各 47 例。其中对照组男 25 例,女 22 例;年龄 42~69 岁,平均年龄(60.84±3.18)岁;合并糖尿病 8 例,高脂血症 11 例,高血压 18 例。治疗组男 21 例,女 26 例;

年龄 43~70 岁,平均年龄(59.82±6.75)岁;合并糖尿病 7 例,高脂血症 13 例,高血压 19 例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予降糖、降压、营养神经等基础治疗。对照组在此基础上静脉滴注盐酸纳洛酮注射液,2.4 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注苦碟子注射液,20 mL 加入生理盐水 250 mL,1 次/d。两组患者均持续治疗 14 d。

1.4 疗效评判标准^[7]

痊愈:临床表现及实验室检查大致正常;好转:临床表现及实验室检查有缓解;无效:症状未见变化。

总有效率=(痊愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

于用药前及结束时采集患者晨起静脉血 2 mL,将其常规处理后保存,并送至上级医院选用酶联免疫法测定降钙素基因相关肽(CGRP)、内皮素-1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)、血栓调节蛋白(TM)。椎基底动脉、右侧椎动脉、左侧椎动脉选用多普勒超声进行。

眩晕症状量表评分:包含跌倒趋势、颠簸感、摇晃感、眩晕感、位置改变、突然发作、站立不稳 7 个方面,参照病情程度分为无、症状偶尔出现即轻微、症状出现较频繁即中度、症状严重影响生活即严重,分别计作 0、1、2、3 分,分数越高提示病情程度越重^[8]。

1.6 不良反应

用药期间定期测定患者血尿常规,观察肝肾肾功能状态,记录不良反应情况。

1.7 统计学分析

选用 SPSS 18.0 进行本研究的数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较选用 t 检验进行,计数资料用率表示,比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈 13 例,好转 24 例,无效 10 例,总有效率为 78.72%;治疗组痊愈 36 例,好转 9 例,无效 2 例,总有效率为 95.74%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组内皮功能比较

治疗后, 两组 ET-1、vWF、TM 均较治疗前显著降低, CGRP 均较治疗前升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组内皮功能明显优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血流动力学比较

治疗后, 两组椎基底动脉、右侧椎动脉和左侧椎动脉指标均较治疗前显著降低, 同组比较差异具

有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些血流动力学指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组眩晕症状量表评分比较

治疗后, 两组眩晕症状量表评分均较治疗前显著降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组眩晕症状量表评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical curative effect between two groups

组别	n/例	痊愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	13	24	10	78.72
治疗	47	36	9	2	95.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on endothelial function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET-1/(ng·L ⁻¹)	CGRP/(ng·L ⁻¹)	vWF/(IU·mL ⁻¹)	TM/(μg·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	109.86 ± 13.60	29.73 ± 3.62	1.54 ± 0.19	1.81 ± 0.20
		治疗后	90.44 ± 11.35*	34.10 ± 3.41*	1.19 ± 0.16*	1.39 ± 0.18*
治疗	47	治疗前	110.53 ± 14.12	30.29 ± 4.10	1.56 ± 0.21	1.83 ± 0.23
		治疗后	80.17 ± 10.51* [▲]	37.64 ± 4.65* [▲]	1.07 ± 0.13* [▲]	1.25 ± 0.15* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血流动力学比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hemodynamics between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	椎基底动脉/(m·s ⁻¹)	右侧椎动脉/(m·s ⁻¹)	左侧椎动脉/(m·s ⁻¹)
对照	47	治疗前	28.96 ± 3.51	25.70 ± 3.17	27.65 ± 3.88
		治疗后	32.47 ± 4.02*	32.19 ± 4.05*	32.44 ± 0.40*
治疗	47	治疗前	28.13 ± 3.90	25.21 ± 4.10	27.14 ± 4.23
		治疗后	36.22 ± 4.51* [▲]	37.83 ± 5.49* [▲]	39.10 ± 5.11* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组眩晕症状量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on vertigo symptom scale score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	眩晕症状量表评分	
		治疗前	治疗后
对照	47	10.88 ± 1.25	7.39 ± 0.91*
治疗	47	10.52 ± 1.42	4.31 ± 0.55* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

用药期间, 两组均未见明显不良反应。

3 讨论

后循环缺血是指大脑后动脉、基底动脉、椎动脉发生缺血病变, 是脑梗死的高危因素, 可引起系列临床表现, 其中眩晕较为常见^[9]。研究报道^[10], 脑内 - 内啡肽水平上升能够导致迷路动脉发生痉挛, 诱导植物神经功能出现失调, 导致局部血氧不足, 造成眩晕。纳络酮作为一种内源性的阿片肽,

能够拮抗内源性阿片肽, 抑制其与相应受体结合, 降低内源性阿片肽浓度, 缓解其对中枢神经系统产生的抑制。同时纳络酮能够降低钙离子的通透性, 减轻脂质过氧化, 确保溶酶体膜的稳定性, 利于血小板发生聚集, 改善局部血流状态, 修复受损脑组织^[11]。但李同凯等^[12]研究显示, 部分后循环缺血性眩晕患者应用纳络酮的疗效并不理想, 本研究也显示单用纳络酮的总有效率相对较低。

苦碟子注射液作为一种中药提取剂, 腺苷和黄酮是其活性物质, 能够引起氧代谢下降, 增强机体对缺氧的耐受能力, 缓解脑血流量, 促进微循环的改善^[13]。同时能够避免血小板发生聚集, 发挥抗纤溶及抗凝活性。研究显示, 苦碟子注射液可促进脑能量代谢, 从而增加小鼠耐缺氧的存活时间, 起到保护脑缺血功效, 并可减轻脑缺血再灌注小鼠氧化应激损伤^[14]。同时动物研究实验表示, 家兔应用苦碟子注射后能够明显降低血压, 减少血流量, 提示其可起到良好的改善微循环作用^[15]。本研究显示, 纳络酮联合苦碟子注射液组总有效率显著高于纳络酮单用组, 说明两者联合治疗可提高临床效果。

冠状动脉粥样硬化是后循环缺血性循环的病发基础, 但粥样硬化形成的机制尚未统一, 可能是多个因素综合所致, 其中内皮功能障碍是关键诱因^[16]。ET-1 多来自于内皮细胞, 为缩血管的有效物质, 可使细胞内钙离子浓度增加, 发挥缩血管作用, 且可促进神经细胞的凋亡。CGRP 可于机体广泛分布, 为舒血管物质, 可拮抗 ET-1 活性, 机体正常状态下二者相对平衡, 缺氧等刺激下可减少 CGRP 分泌, 促进 ET-1 表达^[17]。TM 为跨膜蛋白, 内皮细胞受损后能够引起 TM 进入血液, 导致凝血因子的活性下降, 引起血栓形成。vWF 属促凝蛋白, 可于血管壁及血小板结合中发挥关键作用, 血管内皮损伤时能够促进其进入血液, 导致血栓形成^[19]。本研究显示, 两组治疗后 ET-1、vWF、TM 均降低, CGRP 升高, 但纳络酮联合苦碟子注射液组变化更为明显, 提示两者联合治疗能够抑制血管痉挛, 提高脑血供, 保护血管内皮功能。后循环缺血性眩晕患者由于动脉粥样硬化, 导致动脉堵塞, 降低血流速度。本研究显示, 两组治疗后血流动力学指标均显著升高, 但纳洛酮联合苦碟子注射液组升高更明显, 说明两者联合治疗能够改善动脉瘀阻, 促进血液循环。

综上所述, 苦碟子注射液联合纳洛酮治疗后循环缺血性眩晕的疗效显著, 能够有效纠正内皮功能

及血流动力学, 促进疾病的恢复。

参考文献

- [1] Plas G J, Booij H A, Brouwers P J, *et al.* Nonfocal symptoms in patients with transient ischemic attack or ischemic stroke: occurrence, clinical determinants, and association with cardiac history [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(5-6): 439-445.
- [2] Owolabi L F, Ibrahim A, Musa I. Infratentorial posterior circulation stroke in a Nigerian population: clinical characteristics, risk factors, and predictors of outcome [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2016, 7(1): 72-76.
- [3] Blum C A, Kasner S E. Transient ischemic attacks presenting with dizziness or vertigo [J]. *Neurol Clin*, 2015, 33(3): 629-642.
- [4] Purrucker J C, Herrmann O, Lutsch J K, *et al.* Serum protein S100 β is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes [J]. *Eur Neurol*, 2014, 72(5-6): 278-284.
- [5] 任 钦, 戎立辉. 苦碟子注射液联合前列地尔治疗后循环缺血性眩晕的临床观察 [J]. *中国药房*, 2015, 26(21): 2931-2933.
- [6] 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.
- [7] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 357: 1593-1594.
- [8] 王维治. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 17.
- [9] 刘 鹏, 汪 茜, 姜树军. 后循环缺血及相关疾病研究进展 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2015, 10(9): 873-875.
- [10] Sommer P, Seyfang L, Posekany A, *et al.* Prehospital and intra-hospital time delays in posterior circulation stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry [J]. *J Neurol*, 2017, 264(1): 131-138.
- [11] Thakur D, Dickerson S, Kumar Bhutani M, *et al.* Impact of prolonged-release oxycodone/naloxone on outcomes affecting patients' daily functioning in comparison with extended-release tapentadol: a systematic review [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(1): 212-224.
- [12] 李同凯, 郑会城, 高 伟, 等. 丁苯酞联合纳洛酮治疗后循环缺血性眩晕症的疗效观察 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(8): 839-841.
- [13] 封 臻, 廉全荣. 天麻素联合苦碟子注射液治疗后循环缺血性眩晕 40 例 [J]. *陕西中医*, 2014, 35(2): 161-162.

- [14] 巩 颖. 苦碟子注射液的临床应用概述 [J]. 医学综述, 2014, 20(1): 100-102.
- [15] 崔瑞昭, 谢雁鸣, 廖 星, 等. 苦碟子注射液用药安全性的系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2380-2390.
- [16] 郭琳佳, 刘文宏. 后循环缺血的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(12): 1332-1336.
- [17] 王三应, 王国付, 毛根祥, 等. 内皮素-1 与心脑血管疾病研究进展 [J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(4): 291-293.
- [18] 王 霞. 血栓调节蛋白在相关疾病中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2015, 55(34): 104-105.
- [19] 曲 乐. 血管性血友病因子与脑血管疾病关系的研究进展 [J]. 中国急救医学, 2014, 34(3): 273-276.