

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.04.008

• 临床报道 •

滋阴止眩汤联合氟桂利嗪治疗阴虚阳亢型前庭性偏头痛临床观察

陈 清 张 肖[△]

湖北省中西医结合医院耳鼻喉科, 武汉 430015

关键词 滋阴止眩汤; 氟桂利嗪; 前庭性偏头痛; 阴虚阳亢

中图分类号 R747.2; R277.7 **文献标志码** A

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)是一种临床常见的反复发作性的眩晕疾病^[1]。研究^[2-3]表明, VM在耳鼻喉科门诊的实际就诊比例高达4.2%~29.3%,占眩晕类疾病的10%,是仅次于良性位置性眩晕的第二大引起反复眩晕发作的因素;其近一半患者伴随精神焦虑、抑郁等心理障碍,症状也较其他类型眩晕更加严重。而VM的临床诊断效率并不高,不仅临床上容易被误诊^[4],西医治疗也并不系统,疗效参差不齐,副作用较多。中西医结合治疗VM具有多层次、疗效显著、副作用小等优势,逐渐成为VM治疗的发展趋势。目前临床上普遍认为,VM临床分型中最常见的是风阳上扰型,其次为痰浊上困、瘀血阻络型^[5],而气血亏虚、阴虚阳亢(肝阳上亢)型则较少,相应的临床研究文献更是资源匮乏。鉴于此,本文观察了滋阴止眩汤联合氟桂利嗪中西医结合治疗阴虚阳亢型VM患者的临床疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院2018年10月—2019年10月收治的VM患者84例,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组42例。观察组,男19例,女23例;年龄(43.65±8.42)岁,年龄范围为19~64岁;病程(15.71±3.78)个月,病程范围为3~29个月。对照组,男18例,女24例;年龄(44.23±8.93)岁,年龄范围为18~61岁;病程(16.83±3.37)个月,病程范围为4~33个月。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:符合2013年Barany学会提出的VM诊断标准^[6]:前庭症状至少发生5次,发作时间持续5 min~72 h;伴有或不伴有符合国际头痛分类(international classification of headache disorders, ICHD)诊断标准的先兆偏头痛既往史或现病史;一半以上的发作需满足以下3项中的至少1项,头痛症状符合单侧、搏动性、中度或重度、日常劳动加重4者中的2者或以上,存在视觉上的先兆,畏光和声音;不可用其他前庭性疾病或用ICHD其他诊断解释。

中医诊断标准:符合《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[7]中眩晕、头痛阴虚阳亢证的辨证标准:主症为眩晕,视物旋转;次症为耳鸣,头痛且胀,目涩,心烦失眠,多梦,面赤,盗汗,手足心热,口干口苦;舌红少苔、脉细数或弦;患者必须符合主症、舌脉,并伴随2个及以上次症。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:符合上述诊断标准;18岁≤年龄<65岁;患者签署治疗知情同意书,获医院伦理委员会批准。

排除标准:所有患者均行纯音测听、前庭功能检查、颞骨+头颅CT/MRI排除其它类型眩晕疾病或合并症;合并有严重的呼吸系统、循环系统、神经系统、消化系统、血液系统等疾病;妊娠、哺乳期妇女;不能配合完成治疗或有精神疾患;近期服用治疗VM的其他相关药物;对本研究治疗药物过敏者。

1.4 治疗方法

对照组患者给予盐酸氟桂利嗪胶囊(西安杨森制药有限公司,国药准字H10930003),10 mg,1次/d,睡前口服,疗程4周。

治疗组在对照组治疗基础上加用滋阴止眩汤,以

[△]通信作者, Corresponding author, E-mail: 329360003@qq.com

天麻钩藤饮为主,辅以杞菊地黄丸加减而成,方药组成为天麻 9 g、钩藤 15 g(后下)、石决明 18 g(先煎)、栀子 12 g、菊花 15 g、桑寄生 12 g、杜仲 12 g、生地 15 g、茯神 12 g、夜交藤 9 g、牡丹皮 12 g、益母草 12 g、牛膝 12 g、玄参 15 g、白芍 15 g。1 剂/d,煎取药汁 300 mL,分早晚 2 次饭后半小时温服,疗程 4 周。

1.5 观察指标及疗效评价标准

眩晕障碍量表(dizziness handicap inventory, DHI)评分:采用 DHI 评分评价患者治疗前后的社会劳动生活功能的改变状况,此表分 25 个方面量化了功能、感情、躯体 3 个维度的情况,总分 100 分,得分越高代表患者受眩晕影响程度越严重。

医院用焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)评分:采用 HADS 评分评价患者治疗前后的精神情绪变化,此表包含 14 个评分项目,其中 7 个为焦虑相关,另 7 个为抑郁相关,每个项目 3 分,总分 42 分,得分越高证明患者焦虑抑郁精神问题越严重。

中医证候积分:主症包括眩晕(头晕目眩、视物旋转)、头痛(胀痛为主)、耳鸣耳聋、恶心呕吐,根据症状的无、轻、中、重度,分别计为 0、2、4、6 分;次症包括心烦、手足心热、失眠多梦、腰膝酸软、面赤盗汗、口干口

苦、舌红苔少脉细数或弦,根据症状的无、轻、中、重度分别计为 0、1、2、3 分;得分越高代表患者病情越重。

临床疗效判定标准:痊愈 临床症状、体征基本消失,证候积分减少 $\geq 75\%$;显效 临床症状、体征明显改善, $75\% >$ 证候积分减少 $\geq 50\%$;有效 临床症状、体征有所改善, $50\% >$ 证候积分减少 $\geq 25\%$;无效 临床症状、体征基本无改善,证候积分减少 $< 25\%$ 。

总有效率 = [(痊愈 + 显效 + 有效)例数 / 总例数] $\times$ 100%。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DHI 评分、HADS 评分及中医证候积分比较

治疗前,2 组患者 DHI 评分、HADS 评分及中医证候积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组患者 DHI 评分、HADS 评分及中医证候积分均较治疗前明显降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者 DHI 评分、HADS 评分及中医证候积分比较($n=42$,分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	DHI 评分	HADS 评分	中医证候积分
对照组	治疗前	66.71 $\pm$ 7.84	25.60 $\pm$ 4.93	31.92 $\pm$ 4.56
	治疗后	45.26 $\pm$ 9.43*	17.63 $\pm$ 3.25*	15.26 $\pm$ 7.45*
观察组	治疗前	65.84 $\pm$ 7.76	26.38 $\pm$ 4.87	32.81 $\pm$ 4.83
	治疗后	34.50 $\pm$ 5.38* Δ	11.89 $\pm$ 2.91* Δ	8.73 $\pm$ 5.92* Δ

与同组治疗前比较* $P < 0.05$,与对照组比较 $\Delta P < 0.05$

2.2 临床疗效比较

治疗后,观察组患者临床治疗总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效比较($n=42$,例,%)

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	9	12	6	15	27(64.29)
观察组	16	16	5	5	37(88.10) Δ

与对照组比较 $\Delta P < 0.05$

2.3 不良事件发生情况比较

治疗过程中,对照组患者出现嗜睡 1 例,口干 1 例,不良事件发生率为 4.76%(2/42),停药 2 d 后症状均消失。观察组患者出现轻度腹胀、大便偏稀 2 例,乏力、精神欠佳 1 例,不良事件发生率为 7.14%(3/42),停药 2~3 d 后症状均消失。2 组患者不良反应

发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

VM 的病理生理机制尚不明确,目前大多认为与脑功能障碍及继发血管性病变有关。离子通道缺陷是近年来越来越公认的 VM 发病机制,钙离子通道等功能异常可能导致脑皮层扩布抑制(cortical spreading depression, CSD),三叉神经血管系统被激活,促进了脑内神经递质如降钙素基因相关肽、P 物质等神经肽的异常释放,扩张局部血管、渗出血浆并引起肥大细胞脱颗粒,损伤内耳前庭功能,引起眩晕反复发作,而前庭通路与偏头痛通路存在交叉,故同时又带来了偏头痛的发生^[8]。VM 患者非急性期西医治疗首选药物之一是钙离子通道拮抗剂氟桂利嗪,其一能有

效抑制钙离子通道,缓解颅内平滑肌痉挛,减轻外周感觉器官、前庭神经等触发因素对偏头痛通路的影响,从而避免 CSD 及局部内耳血管神经源性反应,保护内耳功能,减少眩晕的发作;其二能扩张微动静脉,改善内耳及脑部的微循环功能,恢复前庭代谢,进而改善头痛及眩晕、头昏症状^[9]。另有研究^[10]显示长期服用氟桂利嗪可能导致锥体外系症状、抑郁症等中枢神经系统反应、药源性帕金森病、眩晕、变态反应、可逆性痴呆等,而联合运用中药可提高疗效,缩短服用氟桂利嗪的时间,减少此类不良反应。

本研究结果显示,2 组患者治疗 4 周后,中医证候积分、DHI 及 HADS 评分均较治疗前明显降低,提示不论是单用氟桂利嗪还是联合运用滋阴止眩汤,均能有效改善阴虚阳亢 VM 患者临床症状及精神状况;治疗 4 周后,观察组临床疗效显著高于对照组,中医证候积分、DHI 及 HADS 评分显著低于对照组,提示氟桂利嗪联合滋阴止眩汤对阴虚阳亢型 VM 患者进行辨证施治能起到协同作用,提高疗效,有效改善患者一系列阴虚阳亢证候,且在改善患者焦虑、抑郁状态方面优于单用氟桂利嗪,并能进一步减少眩晕、偏头痛等症状的反复发作,打破恶性循环,提高患者日常生活质量。

祖国医学认为,VM 属于“头痛”“眩晕”“头风”等范畴,发病于头窍,病位在肝、脾、肾。所谓“无风不作眩”,头为“诸阳之会”“清阳之府”,五官七窍皆是清窍,最易受风邪所扰;而肝为风木之脏,以动以升为主,又主藏血,喜条达,体阴而用阳,不仅肝经直接循经脑窍,肝阴也上养髓海与清窍,肝气还主导疏泄气机条畅情志。叶天士《临证指南医案·眩晕》云:“所患眩晕者,非外来之邪,肝胆之风阳上冒。”阴虚阳亢型 VM 患者眩晕、头痛症状之发作,“风”“火”为主要病因病机。火为肝肾阴虚、肝阳偏亢之虚火,风为肝阳上亢引发的肝之内风^[11],风火皆属阳,阳性主动,两动相搏则气机逆乱^[12]。阴虚阳亢型 VM 患者本虚标实,肝肾阴虚,肾水不足,精液亏损,则腰膝酸软,苔少而薄;阳气有余,耗伤阴津,则面赤盗汗,口干口苦,手足心热,舌红脉细数;余热扰神,则心烦不安,失眠多梦,烦躁易怒;水不涵木,阴不敛阳,肝阳动越而上亢于头面,则头闷胀痛不适,善激易惹,耳鸣如蝉,引发肝风内动则头晕目眩、恶心呕吐。

《医宗必读》有云:“东方之木,无虚不可补,补肾即所以补肝;北方之水,无实不可泻,泻肝即所以泻肾。”故治疗本病应从肝入手,兼及肾脏,治疗以滋阴潜阳、平肝息风为治则,调和肝肾阴阳为最终目的^[13]。

本研究采用自拟滋阴止眩汤,以天麻钩藤饮为主,辅以杞菊地黄丸加减而成。阴虚阳亢者重在治标实之肝阳肝风,故以天麻、钩藤为君,二者为平肝息风之要药,天麻质润而不燥,能息肝风兼养肝血;钩藤性凉,在息风止眩的同时清肝热;两药合用,为平肝息风之经典配伍。现代医学认为,天麻素能快速改善基底动脉系统循环障碍,并能扩张血管改善局部缺血缺氧,减轻眩晕、耳鸣、恶心、偏头痛等症状^[14],天麻素还可直接透过血脑屏障并迅速降解起效,减少单胺氧化酶并增加脑内多巴胺、5-羟色胺含量;钩藤总碱、异钩藤碱能通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能减少血清中的肿瘤坏死因子和一氧化氮含量,均具有抗焦虑抑郁、神经保护的作用^[15]。臣药石决明为咸寒重镇之品,一则加强君药平肝潜阳,二则能除热明目,熄虚旺之火。栀子清肝凉血除烦,能泻肝阳化热扰心之火,菊花清利头目的同时又能平肝潜阳,两者合用,共清肝泻火,败折上亢之肝热。杜仲、桑寄生、牛膝均入肝肾经,协同补肝肾、填精髓,合牛膝成“小三味”能补肝肾阴精,并能通经络。《雷公药性赋》记载泽泻“利水通淋而补阴不足”,阴虚阳亢型患者以滋阴清热为主而非利水,故去杞菊地黄丸中的泽泻,而加生地、玄参、白芍加强滋肾阴、实肾水、润肝燥、凉肝热,意在滋水涵木,佐金平木,济生化之本,协同菊花、栀子对抗肝阳之偏胜,兼制杜仲之辛温。而山茱萸以补肝肾、收涩为主,恐有困遏浮火之嫌,予以去除。此外,虽“风”“火”“痰”“虚”均可至眩,但无论是何证型,“痰”常客观存在,兼夹为患,故我们使用牛膝、牡丹皮、益母草活血化痰、行气通经,牛膝为引经之药,引火引血下行;牡丹皮凉血活血,益母草清热解毒,能合栀子、黄芩泻相火。肝阳有余,化热扰心神,故心烦不安、失眠多梦,除使用清热滋阴药外,加以夜交藤、茯神合用养血宁心安神,精神定则气血稳,神志安则阴阳和。诸药合用,共奏潜阳息风、滋阴柔肝、通络安神定眩之效。另外,2 组患者的不良反应发生率较低,不良反应轻微,且停药后完全消失,提示不论是单用氟桂利嗪还是联合滋阴止眩汤均具有较高的安全性。

综上所述,中药滋阴止眩汤联合西药氟桂利嗪治疗阴虚阳亢型 VM 患者能有效提高临床疗效,改善患者精神状态及日常生活质量,且不良反应轻微,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 申博,杨波,隋汝波,等.前庭性偏头痛[J].神经损伤与功能重建,2017,12(4):343-345.

- [2] Van Ombergen A, Van Rompaey V, Van de Heyning P, et al. Vestibular migraine in an otolaryngology clinic: prevalence, associated symptoms, and prophylactic medication effectiveness[J]. *Otol Neurotol*, 2015, 36(1):133-138.
- [3] Tungvachirakul V, Lisnichuk H, O'Leary SJ. Epidemiology of vestibular vertigo in a neuro-otology clinic population in Thailand[J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128(Suppl 2): S31-S38.
- [4] 蒋子栋. 关注前庭性偏头痛[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(5):321-323.
- [5] 许国敏. 眩晕证候分类与风、痰、虚、瘀相关性的临床研究[J]. *南京中医药大学学报(自然科学版)*, 2006, 22(4): 221-224.
- [6] Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria: consensus document of the Barany Society and the International Headache Society[J]. *Nervenarzt*. 2013, 84(4):511-516.
- [7] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:43, 126.
- [8] 于生元, 董钊, 李焰生, 等. 盐酸氟桂利嗪预防性治疗偏头痛的疗效和安全性[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2007, 13(4): 199-201.
- [9] 季燕, 万琪, 沈飞飞, 等. 不同钙离子通道阻滞剂对大鼠脑片皮层扩散性抑制的影响[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2010, 16(5):289-292.
- [10] 贵永堃, 豆朋宇, 王昊亮, 等. 盐酸氟桂利嗪胶囊与氢溴酸樟柳碱片治疗前庭性偏头痛的疗效及对焦虑抑郁影响的对比研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(11): 1307-1311.
- [11] 韩静, 贺用和. 内风性论[J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(4):95-96.
- [12] 戚勇, 黎凯. 黎凯教授从风论治眩晕[J]. *实用中医内科杂志*, 2013, 27(1):12-13.
- [13] 康真真, 郎雅丽, 张丽萍. 从风论治前庭性偏头痛的思考[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(9):1717-1719.
- [14] 周慧君. 天麻有效成分的药理作用与临床应用研究进展[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(22):56-58.
- [15] 刘松林, 徐玉秀, 黄燕俊, 等. 钩藤总生物碱对慢性束缚应激小鼠的抗抑郁作用[J]. *广东药科大学学报*, 2017, 33(1):72-76.

(收稿日期:2021-02-24)

(上接第 244 页)

- [4] 郭璐露. 解毒通络益肾方治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. *中西医结合研究*, 2019, 11(06):285-288.
- [5] Strutz FM. EMT and proteinuria as progression factors[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(5):475-481.
- [6] 宋小乐. TGF- β_1 /Smad 信号转导通路对肾间质纤维化的影响[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2011, 51(6):92-95, 98.
- [7] 林智峰. 整合素连接激酶及相关因子在肾间质纤维化大鼠模型中的表达及意义[D]. 新疆:石河子大学, 2008.
- [8] 曲良卓. 血浆 VEGF MIC-1 联合尿 LAP 在 2 型糖尿病肾病检测中的临床意义[J]. *医药论坛杂志*, 2017, 38(4):25-26, 29.
- [9] 肖园园, 曾朝阳, 田晓年, 等. 2 型糖尿病肾病患者血清脂联素、血管内皮生长因子水平与氧化应激的相关性[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2012, 33(2):228-231, 234.
- [10] 赵力敏, 杨淑芬, 陈鹏飞, 等. RTN1A 通过 ERK 信号诱导肾小管上皮细胞分泌 VEGF 和 IL-8 并促进糖尿病肾病肾纤维化[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(12):2233-2239.
- [11] 刘波, 王萍, 李霞, 等. KIM-1 在 TGF- β_1 诱导的大鼠肾小管上皮细胞纤维化因子表达中的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4):923-926.
- [12] Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Al-Amin MA, et al. Fenofibrate attenuates diabetic nephropathy in experimental diabetic rat's model via suppression of augmented TGF- β_1 /Smad3 signaling pathway[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2016, 122(4):186-194.
- [13] 丁斗, 董小君, 敖春. 济生肾气丸加味对顺铂所致大鼠急性肾损伤的影响[J]. *中国民族民间医药*, 2018, 27(1):48-52.

(收稿日期:2021-02-24)