

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.021

◇临床医学◇

氢溴酸山莨菪碱肌内注射联合推拿治疗 发作期梅尼埃病 79 例临床观察

闵自强^a, 林启鹏^b, 罗程^a, 连慧文^a, 任志诚^a, 向光建^a, 张秋里^b作者单位: 武警四川省总队医院, ^a康复医学与理疗科, ^b神经内科, 四川 乐山 614000

基金项目: 四川省科技支撑计划项目(2016SZ0027)

摘要:目的 探讨氢溴酸山莨菪碱注射液联合推拿治疗发作期梅尼埃病的有效性和安全性。方法 将2017年8月至2019年5月武警四川省总队医院发作期梅尼埃病患者158例按随机数字表法分为试验组和对照组, 每组79例。对照组给予氢溴酸山莨菪碱注射液, 肌内注射, 首日剂量10毫克/次, 1次/天, 次日开始20毫克/次, 1次/天, 7 d为1个疗程, 连续使用2个疗程。试验组在对照组基础上, 加用推拿。比较两组病人经治疗两周后的总有效率及头晕残障问卷(DHI)、耳鸣致残量表(THI)、耳闷视觉模拟评分(VAS)评分, 以及不良反应。结果 经治疗2周后, 试验组总有效率高干对照组, 差异有统计学意义(93.67%比82.28%, $\chi^2 = 6.939$, $P = 0.031$); 试验组的DHI、THI、VAS评分较对照组更低[DHI: (35.39±4.37)分比(38.25±8.58)分, $t = 2.640$, $P = 0.009$; THI: (37.54±7.37)分比(41.37±8.94)分, $t = 2.938$, $P = 0.004$; VAS: (5.46±1.89)分比(6.39±2.11)分, $t = 2.918$, $P = 0.004$]。在不良反应方面, 试验组出现5例潮红、口干, 对照组出现6例潮红、口干, 均未经干预, 2~4 h后自行消失, 余未见不良反应, 两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.098$, $P = 0.755$)。结论 推拿联合氢溴酸山莨菪碱注射液治疗发作期梅尼埃病较单用氢溴酸山莨菪碱注射液更为有效, 安全性佳, 无严重不良反应发生, 可考虑作为临床治疗梅尼埃病的一种治疗方案。

关键词: 梅尼埃病; 推拿; 山莨菪碱; 耳鸣; 眩晕

Clinical observation on treating 79 cases of acute Ménière disease with anisodamine hydrobromide intramuscular injection combined with manipulation

MIN Ziqiang^a, LIN Qipeng^b, LUO Cheng^a, LIAN Huiwen^a, REN Zhicheng^a, XIANG Guangjian^a, ZHANG Qiuli^b*Author Affiliation: ^aRehabilitation Medicine & Electrotherapy, ^bDepartment of Neurology, Armed Police Sichuan Provincial Corps Hospital, Leshan, Sichuan 614000, China*

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of manipulation combined with anisodamine hydrobromide injection in the treatment of acute Ménière disease. **Methods** A total of 158 patients with Ménière disease treated in Armed Police Sichuan Provincial Corps Hospital from August 2017 to May 2019 were randomly assigned into the experimental group and the control group, with 79 cases in each group. The control group was given anisodamine hydrobromide injection, intramuscularly; the first-day dose was 10 mg/time, 1 time/day, and the subsequent dose was 20 mg/time, 1 time/day. A total of 7 days was a course of treatment, and 2 courses were used continuously. The experimental group received additionally manipulation on the basis of the therapy in the control group. The total effective rate and Dizziness Handicap Inventory (DHI), Tinnitus Handicap Inventory (THI), Visual Analogue Scale (VAS) scores, and adverse events were compared between the two groups after two weeks of treatment. **Results** After two-week treatment, the total effective rate of the experimental group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant (93.67% vs. 82.28%, $\chi^2 = 6.939$, $P = 0.031$). The DHI, THI and VAS scores of the experimental group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant [DHI: (35.39±4.37) vs. (38.25±8.58), $t = 2.640$, $P = 0.009$; THI: (37.54±7.37) vs. (41.37±8.94), $t = 2.938$, $P = 0.004$; VAS: (5.46±1.89) vs. (6.39±2.11), $t = 2.918$, $P = 0.004$]. In terms of adverse reactions, there were 5 cases of flushing and dry mouth in the experimental group, and 6 cases of flushing and dry mouth in the control group. All adverse reactions were not interfered, and disappeared by themselves after 2~4 hours. And there were no other adverse reactions. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 0.098$, $P = 0.755$). **Conclusion** Manipulation combined with anisodamine hydrobromide injection in the treatment of acute Ménière disease is more effective than anisodamine hydrobromide injection alone. It has good security without severe adverse reactions. There-

fore, manipulation combined with anisodamine hydrobromide injection can be considered as a clinical therapy for Ménière disease.

Key words: Ménière disease; Manipulation; Anisodamine; Tinnitus; Vertigo

梅尼埃病(Ménière disease)又称内耳性眩晕^[1],属周围性眩晕病,是发作性眩晕疾病,有发作期及间歇期,好发于40~60岁,女性一般多于男性,部分病人有家族聚集倾向。发病率文献报道不一,约4.3/10万~400.0/10万^[2]。其发作时的典型临床表现有眩晕、感音性听力下降、耳闷胀感或耳鸣,严重者可伴有不欲进食、恶心呕吐、走路不稳等症状,对病人的生活质量造成严重影响,常致焦虑、抑郁等精神异常,甚或有病人因无法忍受而自杀^[3-4]。发作期治疗主要以控制眩晕、对症治疗为治疗原则,临床常用前庭抑制剂、糖皮质激素等治疗^[5],但疗效有限。武警四川省总队医院在使用氢溴酸山莨菪碱注射液治疗发作期梅尼埃病的基础上,联合应用推拿,疗效满意,特报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择自2017年8月至2019年5月在武警四川省总队医院康复科、神经内科就诊的发作期梅尼埃病病人158例,按随机数字表法分为试验组和对照组,各79例。试验组年龄(41.5±18.6)岁,病程(4.53±3.15)月,男38例,女41例,单耳受累46例,双耳受累33例;对照组年龄(42.9±20.5)岁,病程(4.82±3.53)月,男37例,女42例,单耳受累44例,双耳受累35例。两组病人年龄、病程、性别等一般情况差异无统计学意义($P>0.05$),两组具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 选取标准 梅尼埃病的诊断标准参考《梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)》^[5]。纳入标准:(1)符合发作期梅尼埃病的诊断标准者;(2)年龄范围为18~65岁者;(3)签署知情同意书者。排除标准:(1)青光眼者;(2)脑出血发作期者;(3)氢溴酸山莨菪碱过敏者;(4)严重心、肝、脑、肺、肾疾病者;(5)妊娠期及哺乳期妇女;(6)合并有严重精神病,近期有自杀、自残倾向者。

1.3 治疗方法 对照组:氢溴酸山莨菪碱注射液,肌内注射,首日剂量10毫克/次,1次/天,次日开始20毫克/次,1次/天,7d为1个疗程,连续使用2个疗程。试验组:在对照组基础上,加用推拿。推拿手法^[6-7]如下:四指叩击作用于头部及耳周胆经、三焦经,以从前至后扫散为主。敏感反应点施以点法3~6s后,于其周多行扫散及叩击法,重复到双侧耳周的皮温,推拿医生感受对称一致为标准。每次3~

4 min,反复3~5次。7d为1个疗程,连续2个疗程。

1.4 评价指标

1.4.1 有效性指标 (1)主要有效性指标包括①总体有效性评价^[5,8]:采用三级评价,显效、有效、无效。显效,眩晕、耳闷、耳鸣、头脑胀满感等症状消失;各频率听阈提高30 dB。有效,眩晕症状消失;耳闷、耳鸣、头脑胀满感等症状较前好转;患耳各频率提高15~30 dB。无效,耳鸣、眩晕、耳闷和头脑胀满感等症状无变化;患耳各频率基本无改善,或病情加重。比较病人治疗前,治疗两周后的有效性。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。②生活质量评价^[9-10]:采用头晕残障问卷(dizziness handicap inventory, DHI)进行评价,DHI分值越大,疾病严重程度越高。比较病人治疗前,治疗两周后的DHI评分。

(2)次要有效性指标包括①耳鸣对病人生活质量的影响^[5]:采用耳鸣致残量表(tinnitus handicap inventory, THI)进行评价,分值越大,疾病严重程度越高。比较病人治疗前,治疗两周后的THI评分。②耳闷视觉模拟评分(visual analog scale, VAS)^[5]:用长10 cm刻度尺,从左至右标记0~10分,让病人根据耳鸣的程度打分,分值越大,代表耳鸣程度越重。比较病人治疗前,治疗两周后的VAS评分。

1.4.2 安全性指标 不良事件,经病人自发报告,或主管医生经直接观察或者通过非诱导式询问获知。

1.5 统计学方法 采用SPSS 13.0软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$,计数资料以率(%)表示。计量资料组间比较使用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效性比较

2.1.1 两组有效率比较 治疗两周后,试验组的总有效率(93.67%)优于对照组(82.28%)($P<0.05$)。详见表1。

表1 两组发作期梅尼埃病有效性比较

组别	例数	显效/ 例(%)	有效/ 例(%)	无效/ 例(%)	总有效率/ %
对照组	79	49(62.03)	16(20.25)	14(17.72)	82.28
试验组	79	63(79.75)	11(13.92)	5(6.33)	93.67 ^a

注:a示与对照组比较, $\chi^2=6.939, P=0.031$

2.1.2 两组头晕残障问卷评分比较 与治疗前比较,治疗两周后,试验组和对照组的DHI分值均明显降低($P < 0.001$);经治疗两周后,试验组的DHI分值较对照组更低($P < 0.01$)。详见表2。

表2 两组发作期梅尼埃病病人头晕残障问卷(DHI)比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	79	48.03±10.93	38.25±8.58	6.256	<0.001
试验组	79	47.51±10.28	35.39±4.37	9.644	<0.001
<i>t</i> 值		0.308	2.640		
<i>P</i> 值		0.758	0.009		

2.1.3 两组耳鸣致残量表评分比较 与治疗前比较,治疗两周后,试验组和对照组的THI分值均明显降低($P < 0.001$);经治疗两周后,试验组的THI分值较对照组更低($P < 0.01$)。详见表3。

表3 两组发作期梅尼埃病病人耳鸣致残量表(THI)评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	79	50.13±11.39	41.37±8.94	5.377	<0.001
试验组	79	51.06±12.76	37.54±7.37	8.155	<0.001
<i>t</i> 值		0.483	2.938		
<i>P</i> 值		0.630	0.004		

2.1.4 两组耳闷视觉模拟评分比较 与治疗前比较,治疗两周后,试验组和对照组的VAS分值均明显降低($P < 0.001$);经治疗两周后,试验组的VAS分值较对照组更低($P < 0.01$)。详见表4。

表4 两组发作期梅尼埃病病人耳闷视觉模拟评分(VAS)比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	79	8.07±3.22	6.39±2.11	3.879	<0.001
试验组	79	8.23±2.79	5.46±1.89	7.306	<0.001
<i>t</i> 值		0.334	2.918		
<i>P</i> 值		0.739	0.004		

2.2 安全性指标 试验组出现5例潮红、口干,发生率6.33%;对照组出现6例潮红、口干,发生率7.59%。均未经干预,2~4 h后自行消失;不良反应发生率两组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.098$, $P = 0.755$)。余未见不良反应。

3 讨论

梅尼埃病现病因尚不明确,一般认为,其发病系精神紧张、劳累、情绪不稳、睡眠失衡等多种因素参与所^[11]。现公认的发病机理主要有免疫反应学说、内淋巴吸收障碍和内淋巴管机械阻塞学说、内耳缺血学说等^[12],其中又以膜迷路积水为主要病理

基础被广泛认可^[13-14]。有学者认为其原因为支配前庭器官的交感神经功能失调和(或)脑供血不足,膜迷路动脉微循环障碍、痉挛,致使内淋巴系压力增高和膜迷路水肿,内淋巴腔扩大和内耳末梢器缺氧、变性,而导致眩晕^[3,15]。

梅尼埃病临床治疗目的主要是控制或减少眩晕发作,保存听力,减轻耳闷胀感及耳鸣。发作期的治疗原则主要是控制眩晕,对症治疗。《梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)》^[5]推荐梅尼埃病发作期的治疗主要为前庭抑制剂(抗组胺类、抗胆碱能类等)、糖皮质激素、支持治疗等。本研究在指南推荐治疗类药物氢溴酸山莨菪碱注射液基础上,联合推拿疗法,疗效较单用氢溴酸山莨菪碱注射液的更优,试验组的总有效率(93.67%)明显高于对照组(82.28%)。治疗两周后,与对照组比较,试验组的DHI分值、THI分值、VAS分值更低。对照组的研究结果与其他研究结果类似^[16-18]。究其原因,可能与两者联用增效有关。氢溴酸山莨菪碱注射液为M受体阻滞剂,区别于其他M受体阻滞剂,药理活性显著且特异性明显,主要作用于外周,可解除内耳血管(尤其是微血管)痉挛,扩张小血管,降低血管阻力,改善微循环及血供,促进膜迷路淋巴产生和回流,继而消除水肿,解除眩晕^[19-20]。与此同时,山莨菪碱兼具有抗凝血酶原的促凝效果,可降低血管阻力及血液黏度,使黏附及聚集血管壁的细胞散开,增加和(或)恢复微血管自律运动,无抗凝剂导致出血风险;具有类肾上腺皮质激素样作用,但没有激素样不良反应,可稳定细胞膜和溶酶体膜,减少炎性渗出,从而减轻免疫反应、感染等导致咽鼓管功能失调的相关因素;亦可阻断钙离子内流,抑制蛋白激酶,抑制一氧化氮和内皮素的产生,在多个环节保护脑血管内皮,改善局部血流^[21-22]。

推拿可疏通经络,放松肌肉,改善肌肉痉挛,改善血管痉挛,改善血液循环,尤其是微循环,减轻交感神经丛炎症反应等^[23-26],从而促进症状的控制及消退,治疗部分疾病导致的眩晕疗效确切^[27]。目前研究主要集中在颈性眩晕^[28-30]和良性阵发性位置性眩晕上^[31-32],且研究多集中在中药配合推拿、针刺联合推拿治疗^[6],而推拿用于梅尼埃病的研究较少,应用化学药物联合推拿治疗梅尼埃的研究更少,尤其是经典治疗性药物。本研究采用耳周部和头部的叩击类手法,其与另一推拿手法振动法类似,都可通过振动波的渗透,可改善头部及耳内微循环,加速局部淋巴回流及血液循环,促进周围组织的循环代谢,加速膜迷路积水吸收,降低膜迷路积水对耳

蜗和前庭等器官的刺激,从而改善前庭功能;同时亦可降低自主神经的兴奋,缓解病人紧张焦虑情绪。基于此,两者联用能相辅相成,协同促使微循环改善,膜迷路痉挛解除,膜迷路水肿消除,从而缓解梅尼埃病的临床症状,达到治疗该病的目的。

综上,较单用氢溴酸山莨菪碱注射液,氢溴酸山莨菪碱注射液联合推拿治疗发作期梅尼埃病有效性更高,安全性佳,可考虑作为临床治疗梅尼埃病的一种治疗方案。但本研究样本量偏少,推拿手法单一,有待于更大样本量、更多推拿的随机对照研究进一步验证。

参考文献

- [1] 张令霖,连新福,徐敏,等.健脾化痰类方治疗梅尼埃病疗效和安全性Meta分析[J].中华中医药学刊,2019,37(4):855-859.
- [2] 孔维佳,刘波,冷杨名,等.我国梅尼埃病与良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南(2017)解读[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(3):178-189.
- [3] 肖本杰,庄建华.梅尼埃病研究进展[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(2):81-84.
- [4] 崔银珠.梅尼埃病的病因与治疗药物[J].世界临床药物,2003,24(1):41-44.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会.梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(3):167-172.
- [6] 张泽巍.推拿手法治疗眩晕的临床进展[D].北京:北京中医药大学,2015:22-25.
- [7] 李卫东.推拿手法辅助治疗在梅尼埃病患者中的应用[J].中国中医急症,2013,22(6):1023-1024.
- [8] LOPEZ-ESCAMEZ JA, CAREY J, CHUNG WH, et al. Diagnostic criteria for Ménière's disease[J]. J Vestib Res, 2015, 25(1):1-7.
- [9] MAGNAN J, ÖZGIRGIN ON, TRABALZINI F, et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Ménière Disease [J]. J Int Adv Otol, 2018, 14(2):317-321.
- [10] NEVOUX J, FRANCO-VIDAL V, BOUCCARA D, et al. Diagnostic and therapeutic strategy in Ménière's disease. Guidelines of the French Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Society (SFORL) [J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2017, 134(6):441-444.
- [11] GÜRKOV R, PYYKÖ I, ZOU J, et al. What is Ménière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops[J]. J Neurol, 2016, 263 (S1):S71-S81.
- [12] PLONTKE SK, GÜRKOV R. Ménière's Disease [J]. Laryngorhinootologie, 2015, 94(8):530-554.
- [13] REICHMAYR C, STERRER E, BACHTIAR A, et al. Tenotomy of the middle ear muscles: An unknown surgical approach in Ménière disease[J]. Wien Klin Wochenschr, 2019, 131(3/4):87-91.
- [14] 冯研.梅尼埃病的发病机制及病因研究进展[J/CD].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(9):52.DOI:10.3969/j.issn.2095-6681.2019.09.030.
- [15] 蒋丽元,孙雪娇,陈茜茜,等.艾灸听宫对大鼠膜迷路积水的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(10):2625-2629.
- [16] 黄增峰.刺五加注射液合山莨菪碱注射液治疗梅尼埃病30例[J].中国民间疗法,2002,10(11):50-51.
- [17] 杨春民,张开玉,王丽.山莨菪碱联合丹参治疗美尼尔综合征临床效果观察[J].西南军医,2010,12(5):906-907.
- [18] 李玲,王新志.复方丹参注射液合山莨菪碱注射液治疗美尼尔综合征46例疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,1999,6(8):343-344.
- [19] 张景媛,吴嘉瑞,周唯,等.山莨菪碱临床应用进展[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(4):385-388.
- [20] 潘宁,王晓燕.注射用灯盏花素加利多卡因和山莨菪碱治疗眩晕的疗效观察[J].吉林医学,2011,32(19):3938-3939.
- [21] 霍伟君,吴洁芳.消旋山莨菪碱混合利多卡因静脉滴注治疗眩晕的临床观察[J].北方药学,2017,14(2):16-17.
- [22] 谢玲,王玉.山莨菪碱穴位注射治疗梅尼埃病60例[J].江西中医药大学学报,2014,26(1):49-51.
- [23] 孙建峰,谢锐填,庞树旺,等.龙氏正骨推拿治疗良性阵发性位置性眩晕残余症状的效果[J].广东医学,2019,40(3):403-406.
- [24] 陈玉辉,靳令经,张小龙,等.新改良Epley法治疗后半规管良性发作性位置性眩晕的疗效观察[J].世界临床药物,2012,33(3):167-170.
- [25] 黄国珠,潘汉升,龚平,等.颈前路重建稳定术对颈性眩晕的疗效分析[J].中国中医骨伤科杂志,2019,27(3):69-72.
- [26] 龙喜,冯丹,胡朝耀,等.林氏正骨推拿治疗青少年颈性眩晕的多中心临床评价研究[J].广州中医药大学学报,2019,36(7):994-997.
- [27] 黄立莉,陈泽林,钟红英,等.中医药治疗颈性眩晕的研究进展[J].中医临床研究,2018,10(18):39-41.
- [28] 吕桂芬,刘德山.电针联合推拿对气滞血瘀型椎动脉型颈椎病脑血流参数的影响[J].上海针灸杂志,2019,38(5):550-555.
- [29] 周峻,熊振成,李文浩,等.颈性眩晕的中西医研究进展[J].时珍国医国药,2019,30(4):951-954.
- [30] 李键,刘鸣,陈和木,等.吴氏手法治疗颈性眩晕的临床疗效观察[J].安徽医药,2017,21(4):661-664.
- [31] 陈太生,王巍,徐开旭,等.良性阵发性位置性眩晕及其诊断治疗的思考[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2019,33(5):1-5.
- [32] 张天琪,马大勇,刘岑.良性阵发性位置性眩晕诊治进展[J].中华耳科学杂志,2017,15(5):580-585.

(收稿日期:2019-09-29,修回日期:2019-11-11)