

基于循证药学评价强力定眩片(胶囊)联合倍他司汀治疗眩晕的有效性和安全性^Δ

郑子恢*, 张碧华, 张白歌, 原 涵, 马 琳, 李文英, 邹 定, 金鹏飞[#](北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1084-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.016

摘要 目的: 基于循证药学, 评价强力定眩片(胶囊)联合倍他司汀治疗眩晕的有效性和安全性。方法: 计算机检索 Embase、PubMed、the Cochrane Library、万方数据库、中国知网和中国生物医学文献数据库, 纳入强力定眩片(胶囊)联合倍他司汀治疗眩晕的随机对照试验[研究组方案为强力定眩片(胶囊)联合倍他司汀治疗, 对照组为单独使用倍他司汀治疗], 检索时间为建库至2021年6月。由2名研究者提取资料、选取文献并评价纳入文献的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果: 共纳入 11 项随机对照试验, 包括 956 例患者(研究组 478 例患者, 对照组 478 例患者)。Meta 分析结果显示, 有效性方面, 研究组患者的总有效率($OR = 5.19, 95\% CI = 3.33 \sim 8.10, P < 0.000\ 01$)、显效率($OR = 2.09, 95\% CI = 1.57 \sim 2.78, P < 0.000\ 01$)、痊愈率($OR = 3.75, 95\% CI = 1.86 \sim 7.55, P = 0.000\ 2$)、眩晕症状评分($MD = -4.40, 95\% CI = -4.82 \sim -3.98, P < 0.000\ 01$)、眩晕障碍量表评分($MD = -10.57, 95\% CI = -11.92 \sim -9.22, P < 0.000\ 01$)、血浆黏度($MD = -0.25, 95\% CI = -0.32 \sim -0.17, P < 0.000\ 01$)、左椎动脉血流速度($MD = 4.56, 95\% CI = 3.38 \sim 5.74, P < 0.000\ 01$)、右椎动脉血流速度($MD = 4.37, 95\% CI = 3.85 \sim 4.90, P < 0.000\ 01$)、基底动脉血流速度($MD = 3.49, 95\% CI = 2.68 \sim 4.31, P < 0.000\ 01$)、内皮素 1 水平($MD = -29.72, 95\% CI = -31.29 \sim -28.15, P < 0.000\ 01$)、降钙素基因相关肽水平($MD = 6.21, 95\% CI = 5.43 \sim 6.99, P < 0.000\ 01$)和内皮素 1/降钙素基因相关肽比值($OR = -2.01, 95\% CI = -2.38 \sim -1.63, P < 0.000\ 01$)均显著优于对照组, 差异均有统计学意义; 安全性方面, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($OR = 0.59, 95\% CI = 0.14 \sim 2.53, P = 0.47 > 0.05$)。结论: 现有证据表明, 强力定眩片(胶囊)联合倍他司汀治疗眩晕安全、有效, 较单独使用倍他司汀有显著优势。因纳入的研究数量和质量的限制, 上述结论有待今后更多高质量随机对照试验予以验证。

关键词 强力定眩片(胶囊); 倍他司汀; 眩晕; Meta 分析; 随机对照试验

Efficacy and Safety of Qiangli Dingxuan Tablets (Capsules) Combined with Betastine in the Treatment of Vertigo Based on Evidence-Based Pharmacy^Δ

ZHENG Zihui, ZHANG Bihua, ZHANG Baige, YUAN Han, MA Lin, LI Wenying, ZOU Ding, JIN Pengfei (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of Qiangli Dingxuan tablets(capsules) combined with betastine in the treatment of vertigo based on evidence-based pharmacy. **METHODS:** Embase, PubMed, the Cochrane Library, Wanfang database, CNKI and CBM were retrieved to collect the randomized controlled trial of Qiangli Dingxuan tablets(capsules) combined with betastine in the treatment of vertigo[the study group was given Qiangli Dingxuan tablets(capsules) combined with betastine, while the control group received betastine alone]. The retrieval time was from the establishment of the database to Jun. 2021. After two researchers extracted data, selected literature and evaluated the risk of bias in the included literature, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software. **RESULTS:** Totally 11 randomized controlled trials were collected, including 956 patients (478 cases in the experimental group and 478 cases in the control group). Meta-analysis results showed that the total effective rate ($OR = 5.19, 95\% CI = 3.33-8.10, P < 0.000\ 01$) and significant rate ($OR = 2.09, 95\% CI = 1.57-2.78, P < 0.000\ 01$), recovery rate ($OR = 3.75, 95\% CI = 1.86-7.55, P = 0.000\ 2$), vertigo symptom score ($MD = -4.40, 95\% CI = -4.82 \sim -3.98, P < 0.000\ 01$), dizziness handicap inventory score ($MD = -10.57, 95\% CI = -11.92 \sim -9.22, P < 0.000\ 01$),

^Δ 基金项目: 中央保健专项基金项目 (No. B2009B032)

* 主管药师。研究方向: 医院药学、循证药学。E-mail: 12686@qq.com

[#] 通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、药物分析。E-mail: j790101@163.com

plasma viscosity ($MD=-0.25, 95\%CI=-0.32-0.17, P<0.000\ 01$), left vertebral artery blood flow velocity ($MD=4.56, 95\%CI=3.38-5.74, P<0.000\ 01$), right vertebral artery blood flow velocity ($MD=4.37, 95\%CI=3.85-4.90, P<0.000\ 01$), basilar artery blood flow velocity ($MD=3.49, 95\%CI=2.68-4.31, P<0.000\ 01$), endothelin-1 level ($MD=-29.72, 95\%CI=-31.29-28.15, P<0.000\ 01$), calcitonin gene-related peptide level ($MD=6.21, 95\%CI=5.43-6.99, P<0.000\ 01$) and ratio of endothelin 1/calcitonin gene-related peptide ($OR=-2.01, 95\%CI=-2.38-1.63, P<0.000\ 01$) in the study group were significantly better than those in the control group, the differences were statistically significant. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($OR=0.59, 95\%CI=0.14-2.53, P=0.47>0.05$). CONCLUSIONS: Existing evidence shows that Qiangli Dingxuan tablets (capsules) combined with betahistine are safe and effective in the treatment of vertigo, which has significant advantages over betahistine alone. Due to the limitations of the quantity and quality of the included literature, the conclusions need to be verified by more high-quality randomized controlled trials in the future.

KEYWORDS Qiangli Dingxuan tablets (capsules); Betahistine; Vertigo; Meta-analysis; Randomized controlled trial

眩晕是指平衡器官发生病变或功能紊乱引起的一种天旋地转的感觉,多表现为站立不稳、呕吐恶心和睁眼时出现自身晃动^[1-2]。眩晕的发病因素与多种机制相关,2018年《眩晕急诊诊断与治疗专家共识》^[3]介绍了中枢性眩晕、外周性眩晕以及精神心理性眩晕等的基本诊治原则,及时减轻眩晕症状是治疗的关键。倍他司汀可有效松弛位于耳蜗动脉和内耳毛细血管的平滑肌,改善前庭、耳蜗的微循环,还可增加脑血流量,以缓解因脑组织供血缺乏所致的眩晕^[4-5]。但倍他司汀的作用时间短,疗效不足,不良反应较多,成为其临床使用的瓶颈^[6-8]。强力定眩片(胶囊)适用于风痰引发的眩晕,可通过降脂、降压及调整下丘脑和自主神经的功能,提高血流速度,改善脑部供血状态^[9-10]。目前临床已有多项关于强力定眩片(胶囊)联合倍他司汀治疗眩晕的有效性和安全性的前瞻性研究,但尚无研究通过系统评价的方式进行分析。本研究对强力定眩片(胶囊)联合倍他司汀治疗眩晕的安全性和有效性进行系统评价,以期临床合理用药提供依据和指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究类型:随机对照试验。
- 1.1.2 研究对象:临床诊断为眩晕的患者,符合2018年版《眩晕急诊诊断与治疗专家共识》^[3]中眩晕的诊断标准;排除合并意识障碍或精神疾病者,排除对本研究药物过敏者,排除脑外伤、休克和贫血致眩晕者,排除脑部患恶性肿瘤、脑梗死和脑出血等脑部疾病者;不限制国籍、种族和性别。
- 1.1.3 干预措施:研究组的治疗方案为强力定眩片(胶囊)联合倍他司汀治疗,对照组为单独使用倍他司汀治疗;用法、用量不限。
- 1.1.4 结局指标:不限定。
- 1.1.5 排除标准:无法提取有效数据的文献;重复文献;动物实验;非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Embase、PubMed、the Cochrane Library、万方数据库(Wanfang Data)、中国知网(CNKI)和中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限均为建库至2021年6月,对纳入的文献研究进行手工筛查。英文检索词为“Qiangli Dingxuan”

“Betahistine”“vertigo”和“RCT”;中文检索词为“强力定眩”“倍他司汀”“眩晕”和“随机对照试验”。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立完成资料提取、筛查并交叉核对;如遇不同意见,与第3名研究者充分探讨后处理。需要提取的内容有:(1)具体治疗措施;(2)所纳入研究的基线指标;(3)结局数据;(4)评价偏倚风险的因素^[11]。

1.4 纳入研究的方法学质量评价

由2名研究者按照Cochrane Handbook的风险评估要求对纳入的随机对照试验进行方法学质量评价,并交叉核对;如遇不同意见,与第3名研究者讨论后解决^[11]。

1.5 统计学方法

运用Cochrane协作网提供的RevMan 5.4软件对数据进行分析处理。计数资料采用比值比(OR)为效应指标,计量资料采用均数差(MD)为效应指标,各效应量均提供95%置信区间(CI)和点估计值^[11]。通过 χ^2 检验和 I^2 衡量各研究间的异质性,如果同质性良好($I^2\leq 50\%, P\geq 0.1$),应用固定效应模型进行荟萃分析(Meta分析), $P\leq 0.05$ 表示差异有统计学意义;如果存在异质性($I^2>50\%, P<0.1$),则应用随机效应模型进行Meta分析,对于明显的临床异质性,采用亚组分析、描述性分析或敏感性分析等方式处理^[11]。通过漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初步检索数据库共检索到38篇文献,均为中文文献,经过复筛、去重等进一步筛选,最终选取11项文献,见图1。

2.2 纳入文献的基本特征与偏倚风险评估结果

最终选取11篇文献,共包括956例患者(研究组患者478例,对照组患者478例)。纳入文献的基本特征见表1。所纳入研究的结局指标均根据眩晕障碍量表(dizziness handicap inventory, DHI)进行评分^[12];疗效评价分为显效(DHI评分改善>80%)、有效(DHI评分改善>60%~80%)和无效(无改善),总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。方法学质量评价结果显示,所选取的11项随机对照试验均按照随机分组原则设计,部分研究是否采用分配隐藏及盲法不清楚;在治疗过程中、研究终点时,所有病例数与入

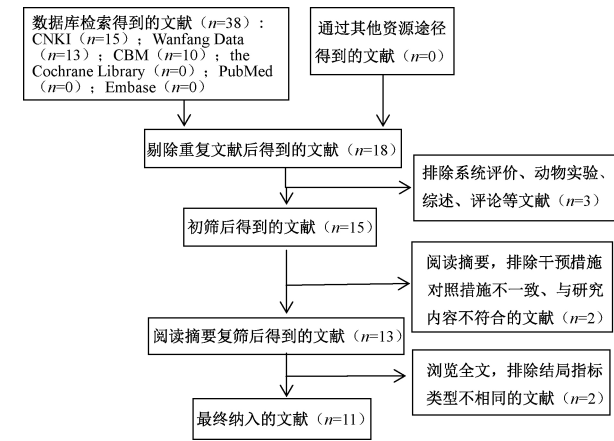


图1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		病程($\bar{x}\pm s$)		病例数(男性/女性)		干预措施		疗程/ d	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
毛战华 (2020年) ^[8]	65.49±1.68	66.13±1.80	(3.41±0.39)年	(3.76±0.42)年	38(22/16)	38(23/15)	强力定眩片 1.4~2.1 g, 1日3次+甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	7	①②③⑧
林群峰等 (2016年) ^[10]	53±6	52±8	NA	NA	45(21/24)	45(21/24)	强力定眩胶囊 1.6 g, 1日3次+盐酸倍他司汀注射液 6 mg, 1日1次	盐酸倍他司汀注射液 6 mg, 1日1次	14	①②③④⑥⑦⑨ ⑩⑪⑫⑬⑭
陈卓杨等 (2020年) ^[13]	55.01±9.94	53.42±7.82	(17.16±3.27)月	(16.39±4.18)月	47(19/28)	47(17/30)	强力定眩胶囊 1.6 g, 1日3次+盐酸倍他司汀注射液 20 mg, 1日1次	盐酸倍他司汀注射液 20 mg, 1日1次	14	①②③⑥⑦ ⑧⑨⑩⑪
李志广等 (2019年) ^[14]	56.91±8.34	55.83±8.51	NA	NA	46(26/20)	46(25/21)	强力定眩片 1.4 g, 1日3次+甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	7	②③④⑥⑦⑧
廖传明等 (2016年) ^[15]	52.3±5.26	50.1±4.71	(2.60±1.64)年	(2.70±1.45)年	40(22/18)	40(21/19)	强力定眩片 1.35 g, 1日3次+甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	7	①②③
穆素会 (2019年) ^[16]	58.3±2.2	58.7±2.7	(5.8±1.3)年	(5.9±1.5)年	47(26/21)	47(24/23)	强力定眩胶囊 2.4 g, 1日3次+甲磺酸倍他司汀片 12 mg, 1日3次	甲磺酸倍他司汀片 12 mg, 1日3次	14	①②③⑨⑩⑪
彭劲萍 (2020年) ^[17]	68.12±7.28	67.26±7.45	(2.61±0.84)年	(2.45±0.77)年	31(20/11)	31(19/12)	强力定眩片 1.325 g, 1日3次+甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	7	①②③
吴海萍 (2021年) ^[18]	57.93±3.29	58.22±3.32	NA	NA	44(22/22)	44(24/20)	强力定眩胶囊 1.2 g, 1日3次+甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	7	①②③⑤⑨⑩ ⑪⑫⑬
徐勇龙 (2021年) ^[19]	54.06±8.34	53.89±8.27	(1.70±0.72)年	(1.59±0.81)年	35(17/18)	35(20/15)	强力定眩胶囊 1.6 g, 1日3次+盐酸倍他司汀注射液 10 mg, 1日1次	盐酸倍他司汀注射液 10 mg, 1日1次	14	⑦⑨⑩⑪⑫⑬⑭
杨薇 (2019年) ^[20]	61.3±10.7	61.3±10.7	(4.18±2.06)年	(11.22±5.08) h	41(23/18)	41(24/17)	强力定眩胶囊 1.6 g, 1日3次+盐酸倍他司汀注射液 6 mg, 1日1次	盐酸倍他司汀注射液 6 mg, 1日1次	14	①②③⑥⑦⑨⑩ ⑪⑫⑬⑭
张艳等 (2019年) ^[21]	52.14±7.12	51.92±8.16	NA	NA	64(34/30)	64(35/29)	强力定眩胶囊 1.4 g, 1日3次+甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	甲磺酸倍他司汀片 6 mg, 1日3次	7	①②③⑤⑨⑩⑪

注:①显效率;②有效率;③总有效率;④痊愈率;⑤不良反应;⑥眩晕症状评分;⑦DHI评分;⑧血浆黏度;⑨左椎动脉(LVA)血流速度;⑩右椎动脉(RVA)血流速度;⑪基底动脉(BA)血流速度;⑫内皮素1(ET-1);⑬降钙素基因相关肽(CGRP);⑭ET-1/CGRP比值;“NA”表示未提及

Note: ①significant effective rate; ②effective rate; ③total effective rate; ④cure rate; ⑤adverse drug reactions; ⑥vertigo symptom score; ⑦DHI score; ⑧plasma viscosity; ⑨left vertebral artery (LVA) blood flow velocity; ⑩right vertebral artery (RVA) blood flow velocity; ⑪basilar artery (BA) blood flow velocity; ⑫endothelin-1(ET-1); ⑬calcitonin gene-related peptide(CGRP); ⑭ratio of ET-1/CGRP; “NA” indicates not available

2.3.4 痊愈率:2项研究^[10,14]报告了痊愈率,包括182例患者,各研究间不存在异质性($P=0.57, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者的痊愈率显著优于对照组,差异具有统计学意义($OR=3.75, 95\%CI=1.86\sim7.55, P=0.0002$),见图6。

2.3.5 有效率:10项研究^[8,10,13-18,20-21]报告了有效率,包括886例患者,各研究间不存在异质性($P=0.80, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者的有效率虽略低于对照组,但差异不具有统计学意义($OR=0.92, 95\%CI=0.70\sim1.22, P=0.57>0.05$),见图7。

2.3.6 眩晕症状评分:4项研究^[10,13-14,20]报告了眩晕症状评

分时保持一致。纳入文献的方法学质量评价风险偏倚见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 发表偏倚评估:根据所纳入10篇文献^[8,10,13-18,20-21]的总有效率制作漏斗图,图形左右基本对称,基本不存在发表偏倚,见图3。

2.3.2 总有效率:10项研究^[8,10,13-18,20-21]报告了总有效率,包括886例患者,各研究间不存在异质性($P=0.92, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者的总有效率显著优于对照组,差异具有统计学意义($OR=5.19, 95\%CI=3.33\sim8.10, P<0.00001$),见图4。

2.3.3 显效率:9项研究^[8,10,13,15-18,20-21]报告了显效率,包括794例患者,各研究间不存在异质性($P=0.93, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者的显效率显著优于对照组,差异具有统计学意义($OR=2.09, 95\%CI=1.57\sim2.78, P<0.00001$),见图5。

分,包括358例患者,各研究间存在异质性($P<0.1, I^2=93\%$),对上述文献分析发现,去除文献^[14]和文献^[10]后,剩余研究间不存在异质性($P=0.69, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者的眩晕症状评分显著低于对照组,差异具有统计学意义($MD=-4.40, 95\%CI=-4.82\sim-3.98, P<0.00001$),见图8。经对比,文献^[14]和文献^[10]均未提及病程,这可能是产生敏感性的原因所在。

2.3.7 DHI评分:5项研究^[10,13-14,19-20]报告了DHI评分,包括428例患者,各研究间不存在异质性($P=0.57, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组患者的DHI评分显著低于对照组,差异具有统计学意义($MD=-10.57,$

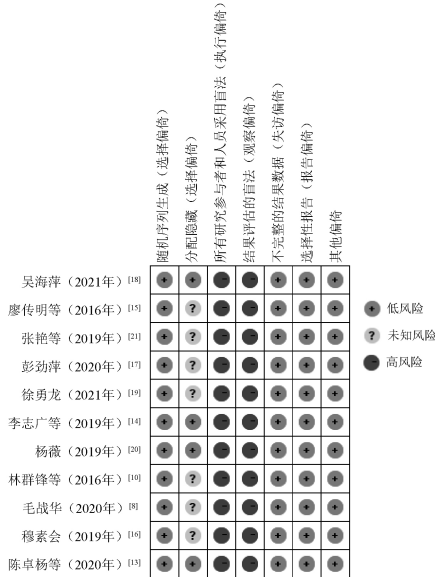


图2 纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图
Fig 2 Bias plot of methodology quality evaluation of included literature

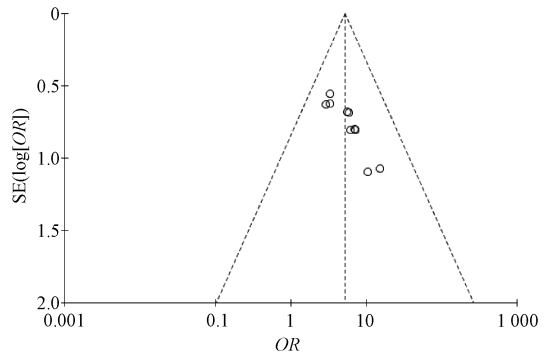


图3 总有效率的漏斗图
Fig 3 Inverted funnel plot of total effective rate

95%CI = -11.92 ~ -9.22, $P < 0.00001$), 见图9。
2.3.8 血浆黏度: 3项研究^[8,13-14]报告了血浆黏度, 包括262例患者, 各研究间存在异质性 ($P < 0.1$, $I^2 = 86\%$), 对上述文献分析发现, 去除文献[13]后, 剩余研究间不存在异质性 ($P = 0.92$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 研究组患者的血浆黏度显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($MD = -0.25$, 95%CI = -0.32 ~ -0.17, $P < 0.00001$), 见图10。

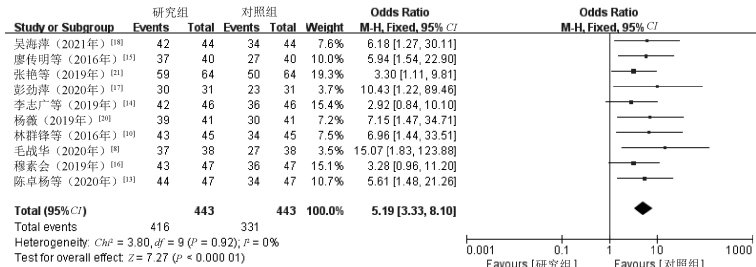


图4 两组患者临床治疗总有效率比较的Meta分析森林图
Fig 4 Meta-analysis of comparison of clinical total effective rate between two groups

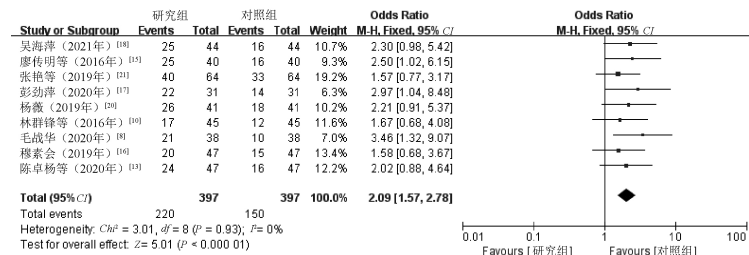


图5 两组患者临床治疗显效率比较的Meta分析森林图
Fig 5 Meta-analysis of comparison of clinical significant effective rate between two groups

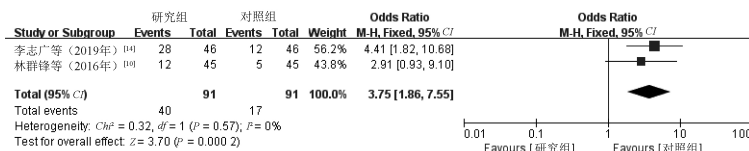


图6 两组患者临床治疗痊愈率比较的Meta分析森林图
Fig 6 Meta-analysis of comparison of cure rate between two groups

经对比, 文献[13]中的入组患者均使用盐酸培他司汀注射液, 疗程为14 d, 其他2项研究^[8,14]使用的是甲磺酸倍他司汀片,

疗程为7 d, 这可能是产生敏感性的原因所在。
2.3.9 LVA 血流速度: 7项研究^[10,13,16,18-21]报告了LVA 血流

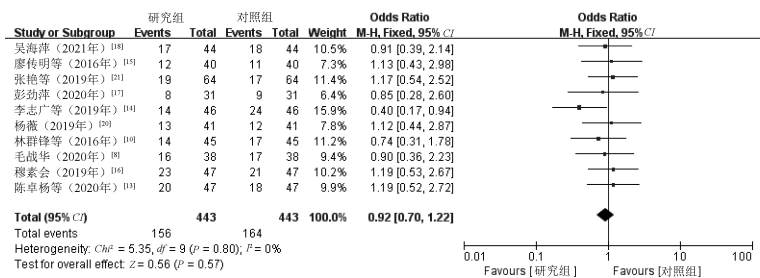


图7 两组患者临床治疗有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of clinical effective rate between two groups

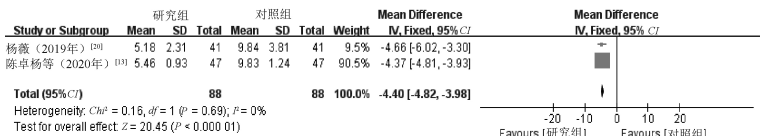


图8 两组患者眩晕症状评分比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of vertigo symptom score between two groups

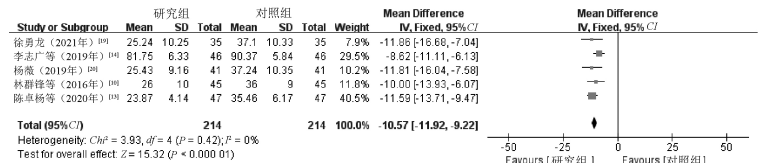


图9 两组患者 DHI 评分比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of DHI score between two groups

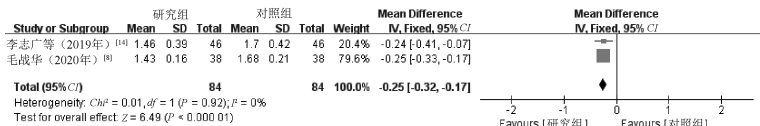


图10 两组患者血浆黏度比较的 Meta 分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison of plasma viscosity between two groups

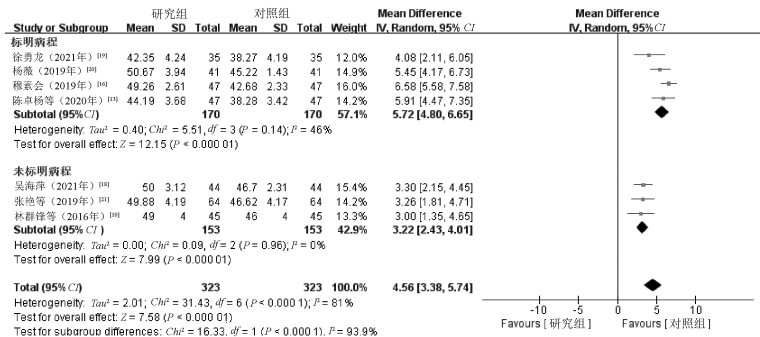


图11 两组患者 LVA 血流速度比较的 Meta 分析森林图

Fig 11 Meta-analysis of comparison of LVA blood flow velocity between two groups

速度,包括 646 例患者,各研究间存在异质性 ($P < 0.1$, $I^2 = 81\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者的 LVA 血流速度显著优于对照组,差异具有统计学意义 ($MD = 4.56, 95\%CI = 3.38 \sim 5.74, P < 0.000 01$),见图 11。根据上述研究是否标明病程进行亚组分析,标明病程亚组中,研究组患者的 LVA 血流速度显著优于对照组,差异有统计学意义

($MD = 5.72, 95\%CI = 4.80 \sim 6.65, P < 0.000 01$);未标明病程亚组中,研究组患者的 LVA 血流速度显著优于对照组,差异有统计学意义 ($MD = 3.22, 95\%CI = 2.43 \sim 4.01, P < 0.000 01$)。经研究发现,标明病程的患者多为中枢性血管——椎基底动脉缺血导致的眩晕;未标明病程的患者多为外周性内耳功能失调导致的眩晕,其病程短,发病突然。上述结果提示,强力定眩胶囊

联合倍他司汀提高中枢性血管缺血所致眩晕患者 LVA 血流速度的效果优于外周性内耳功能失衡所致眩晕患者。

2.3.10 RVA 血流速度:7 项研究^[10,13,16,18-21]报告了 RVA 血流速度,包括 646 例患者,各研究间不存在异质性($P=0.84,I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者的 RVA 血流速度显著优于对照组,差异具有统计学意义($MD=4.37,95\%CI=3.85\sim 4.90,P<0.000\ 01$),见图 12。

2.3.11 BA 血流速度:7 项研究^[10,13,16,18-21]报告了 BA 血流速度,包括 646 例患者,各研究间存在异质性($P<0.1,I^2=66\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者的 BA 血流速度显著优于对照组,差异具有统计学意义($MD=$

3.49,95%CI=2.68~4.31, $P<0.000\ 01$),见图 13。根据上述研究是否标明病程进行亚组分析,标明病程亚组中,研究组患者的 BA 血流速度显著优于对照组,差异具有统计学意义($MD=4.32,95\%CI=3.61\sim 5.03,P<0.01$);未标明病程亚组中,研究组患者的 BA 血流速度显著优于对照组,差异具有统计学意义($MD=2.62,95\%CI=1.96\sim 3.28,P<0.01$)。经研究发现,标明病程的患者多为中枢性血管——椎基底动脉缺血导致的眩晕;未标明病程的患者多为外周性内耳功能失调导致的眩晕,其病程短,发病突然。上述结果提示,强力定眩胶囊联合倍他司汀提高中枢性血管缺血所致眩晕患者 BA 血流速度的效果优于外周性内耳功能失衡所致眩晕患者。

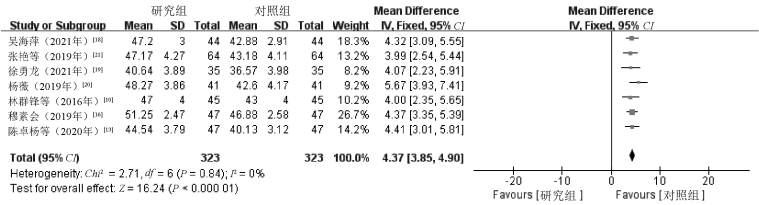


图 12 两组患者 RVA 血流速度比较的 Meta 分析森林图

Fig 12 Meta-analysis of comparison of RVA blood flow velocity between two groups

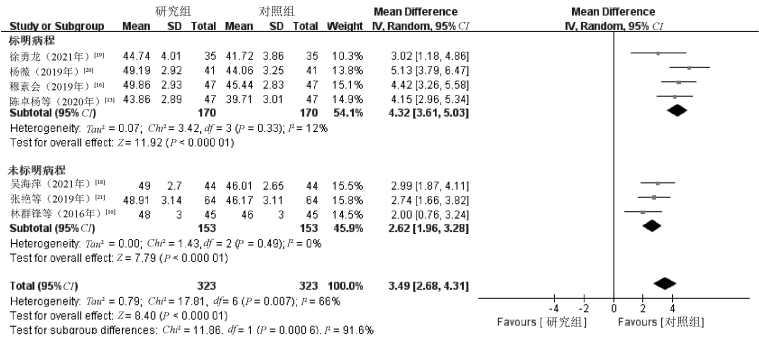


图 13 两组患者 BA 血流速度比较的 Meta 分析森林图

Fig 13 Meta-analysis of comparison of BA blood flow velocity between two groups

2.3.12 ET-1:4项研究^[10,18-20]报告了 ET-1 水平,包括 330 例患者,各研究间不存在异质性($P=0.30,I^2=18\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者的 ET-1 水平显著优于对照组,差异具有统计学意义($MD=-29.72,95\%CI=-31.29\sim -28.15,P<0.000\ 01$),见图 14。

2.3.13 CGRP:4 项研究^[10,18-20]报告了 CGRP 水平,包括 262 例患者,各研究间存在异质性($P<0.1,I^2=57\%$),对上述文献分析发现,去除文献[20]后,剩余研究间不存在异质性($P=0.59,I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,

研究组患者的 CGRP 水平明显优于对照组,差异具有统计学意义($MD=6.21,95\%CI=5.43\sim 6.99,P<0.000\ 01$),见图 15。经对比,杨薇文献[20]中入组患者的病程最长,这可能是产生敏感性的原因所在。

2.3.14 ET-1/CGRP 比值:3 项研究^[10,19-20]报告了 ET-1/CGRP 比值,包括 242 例患者,各研究间不存在异质性($P=0.85,I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者的 ET-1/CGRP 比值显著优于对照组,差异具有统计学意义($OR=-2.01,95\%CI=-2.38\sim -1.63,P<0.000\ 01$),见

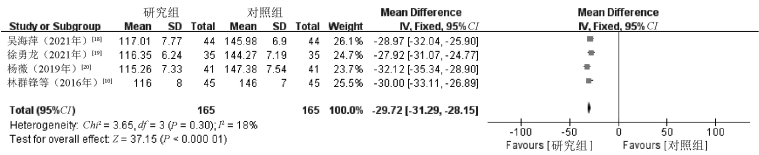


图 14 两组患者 ET-1 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 14 Meta-analysis of comparison of ET-1 level between two groups

图 16。

2.3.15 不良反应发生率:2 项研究^[18,21]报告了不良反应发生情况,包括 216 例患者,各研究间不存在异质性($P=0.86, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患者的不良反应发生率虽低于对照组,但差异不具有统计学意义($OR=0.59, 95\%CI=0.14\sim 2.53, P=0.47>0.05$),见图 17。

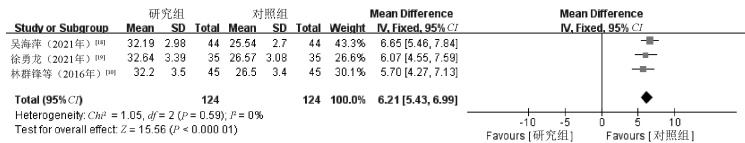


图 15 两组患者 CGRP 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 15 Meta-analysis of comparison of CGRP level between two groups

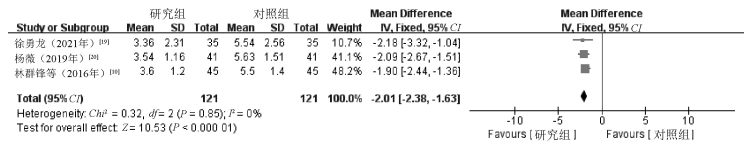


图 16 两组患者 ET-1/CGRP 比值比较的 Meta 分析森林图

Fig 16 Meta-analysis of comparison of ratio of ET-1/CGRP between two groups

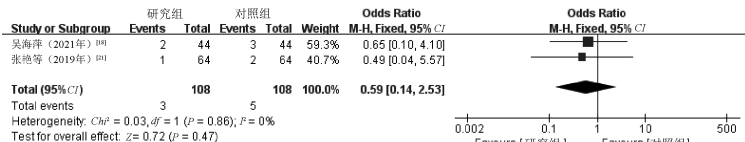


图 17 两组患者临床治疗不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 17 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups

3 讨论

眩晕主要包括中枢性和周围性眩晕^[3]。后循环缺血(椎基底动脉缺血)是常见的中枢性眩晕的病因,周围性眩晕指由于前庭神经病变引发的眩晕。临床多项研究结果发现,ET-1 可以明显收缩脑血管平滑肌,而 ET-1 水平降低对于改善眩晕症状具有积极的意义。CGRP 是目前已知最强的内源性血管舒张物,ET-1/CGRP 比值影响着脑血管的舒张与收缩功能,其比值越低,越有利于改善后循环缺血症状,从而改善眩晕症状^[18,22-23]。

中医认为,眩晕是由于肝风内动、肝阳上亢所致,血虚、血瘀均会导致血气无法正常运转^[24]。强力定眩片(胶囊)主要由川芎、野菊花、杜仲和天麻组成,杜仲具有强肾益肝、强壮筋骨的功效,川芎具有祛风镇痛、活血顺气的功效,野菊花具有解毒祛热的功效,天麻具有除风通脉的功效。现代药理学研究结果证实,川芎具有降低血压、改善微循环障碍和预防心血管疾病的作用^[25];杜仲可有效提高血液循环速度,加速新陈代谢^[26];野菊花有消炎镇痛的作用^[27];天麻可有效减低头部血管阻力,提高血流速度,增加供氧,使血液循环得到大幅度的提高^[28]。上述诸药合用,能有效防止血栓发生,改善血液流变性。

倍他司汀为临床治疗眩晕的首选药物,可提高脑血流量,改善脑缺血,尤其是对后循环系统具有明显的扩张作用;对前庭、耳蜗的微循环具有重要的扩张作用,但其作用时间短,疗效不足,使其临床使用受限^[4,29]。强力定眩片(胶囊)联合倍他司汀治疗眩晕具有良好的临床效果,本研究对此进行回顾、评价和总结,共纳入 11 项随机对照试验,共涉及 956 例患者。

Meta 分析结果显示:有效性方面,研究组方案在改善眩晕患者的眩晕症状,血浆黏度, LVA、RVA 和 BA 血流速度, ET-1、CGRP 水平和 ET-1/CGRP 比值,提高总有效率、显效率及痊愈率等方面的效果均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);安全性方面,研究组方案的不良反应发生率虽略低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,现有证据表明,强力定眩片(胶囊)联合倍他司汀治疗眩晕较单独使用倍他司汀有显著优势,可以明显改善眩晕症状,改善后循环缺血,调整 ET-1/CGRP 比值,安全、有效。由于选取的文献数量和质量有限,可能会干扰本次分析的可靠性,希望今后有更多更高质量研究对上述结论予以验证。

参考文献

[1] Kim SY, Han SH, WKim YH, et al. Clinical features of recurrence and osteoporotic changes in benign paroxysmal positional vertigo [J]. Auris Nasus Larynx, 2017, 44(2): 156-161.

[2] Zuma E Maia FC, Cal R, D'Albora R, et al. Head-shaking tilt suppression: a clinical test to discern central from peripheral causes of vertigo [J]. J Neurol, 2017, 264(6): 1264-1270.

[3] 中国医药教育协会眩晕专业委员会, 中国医师协会急诊医师分会. 眩晕急诊诊断与治疗专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(3): 248-253.

[4] 林丽卿, 黄小良, 黄娟娟. 甲磺酸倍他司汀片联合小脑电刺激治疗仪治疗后循环缺血性眩晕 80 例的临床效果分析 [J]. 海峡药学, 2017, 29(4): 188-189.

(下转第 1096 页)