

TTS-ST93-1 穴位贴剂防治运动病的观察*

裴静琛 杨天德 刘志强 常 磊 孙若亮

内容提要 目的:确定合适的防治运动病的经络穴位,观察 TTS-ST93-1 作为穴位贴剂的抗运动病作用。方法:有近期晕车史的年青健康自愿者 163 名,男性,乘卡车、装甲车 3h。采用随机分组、双盲实验方法。分为实验药物组(TTS-ST93-1 贴剂膜片),阳性对照组(TTS-Scop 贴剂膜片),阴性对照组(乳糖贴剂膜片)。选择穴位:内关、神阙、痰脉。实验药物组又分:ST93-1 内关组,ST93-1 神阙组,ST93-1 痰脉组。按美国 Graybiel 制定的运动病症状数字评分法,评定被试者的晕车症状程度。结果:ST93-1 贴剂的平均有效率为 95.9%,与阴性对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。ST93-1 内关组的保护率为 45.5%,神阙组的保护率是 81.4%,痰脉组的保护率为 100%,平均保护率是 76.0%,与阳性对照组(27.3%)比较有显著性差异。ST93-1 贴剂引起的口干、嗜睡、困倦副作用的发生率与阴性对照组比较无显著性差异。被试者穴位上贴药 8h 后,ST93-1 引起的皮肤红肿、痛、痒等过敏症状较轻。结论:TTS-ST93-1 有效穴位贴剂是防治运动病的良好方法。

关键词 运动病 抗运动病药 穴位贴剂 透皮治疗系统

Study on Effect of Acupoint Sticker of TTS-ST93-1 in Treating Motion Sickness Pei Jingchen, Yang Tiande, Liu Zhiqiang, et al *Institute of Space Medco-Engineering, Beijing (100094)*

Objective: To observe the effect of Transdermal Therapeutic System ST93-1 (TTS-ST93-1) by acupoint sticking in treating motion sickness (MS). **Methods:** One hundred and sixty-three young volunteers with history of MS recently were subjected to a 3 hours journey by track and armored car, and divided randomly into tested, positive control and negative control groups, treated with TTS-ST93-1 plaster, TTS-Scopolamine plaster and placebo (lactose plaster) respectively. The TTS-ST93-1 plaster was stuck on Neiguan (P6) or Shenque (CV8) or Qimai (TE18) point and the effect of treatment was observed by double-blind method. **Results:** The mean effective rate of tested group was 95.9%, which was significantly different to that of the negative control group ($P < 0.01$). In the tested group, the protection rate of plaster stuck on Shenque was 81.4%, on Neiguan was 45.5% and on Qimai was 100%, with an average of 76.0%, which was significantly different to that of the negative control group. The protection rate of TTS-Scopolamine plaster was merely 27.3%. The side effects of TTS-ST93-1 plaster were mouth dryness, sleepiness and fatigue, as compared with the negative control group, the difference was insignificant. No allergic reaction of skin such as swelling, pain or itching was found in the tested group. **Conclusion:** Acupoint sticker of TTS-ST93-1 was an effective treatment for MS with less side effect and no allergic reaction of skin.

Key words motion sickness, anti-motion sickness agent, acupoint sticker, transdermal therapeutic system

运动病和空间运动病是军事医学和航天医学中长期存在的问题。空间运动病的发病率在 50% 以上,最

近几年航天员的发病率为 73%,其中严重症状的发生率占 14%,它严重地影响航天员的工作效率,对飞船返回和出航活动构成威胁⁽¹⁾。目前国内外学者都在积极寻找防治运动病的新方法、新途径⁽²⁾。

药物是防治运动病的主要手段。美国 NASA⁽³⁾把东莨菪碱(Scop)等药物用于航天,有一定效果,但副作

* 国防科技跨行业基金资助(No. 93J9.013)
航天医学工程研究所(北京 100094)

用大,服后发生口干、嗜睡,对于航天员和空军飞行员执行任务不利。美国已将东莨菪碱研制成透皮治疗系统(TTS-Scop),其效果不很理想。口服 ST93-1 抗运动病效果的试验观察^[4],结果表明 ST93-1 有良好的抗运动病效果,其保护率为 80%,副作用小。在透皮测试中表明 ST93-1 有良好透皮性能,适合于作贴剂使用。目前已研制成可控释膜型 ST93-1 的贴剂药片。本研究的目的是观察 ST93-1 经皮贴剂的抗运动病效果,通过人体实验确定合适的防治运动病的经络穴位,及 ST93-1 作为穴位贴剂的抗运动病作用。

资料与方法

1 被试者 健康男性,17~22 岁,近期有晕车史的自愿者 173 名,无内耳疾病。其中 10 名因未填写服药编号或随机编号重复而无效,可分析人数 163 名。

2 实验药物 Scop 贴剂膜片为阳性对照药,每贴膜片含药量 1.5mg,直径 18mm,安徽涂山制药厂生产,批号 9507110。阴性对照药膜片,含乳糖 1mg,大片直径 48mm,小片直径 26mm。ST93-1(扁桃桥啉酯)贴剂膜片,解放军药物化学研究所研制,大片直径 48mm,小片直径 26mm,每贴膜片含药量:大片 20 ± 1 mg,小片 6.0 ± 0.5 mg,批号 960310。

3 选择穴位 内关、神阙、瘰脉。

4 分组及实验方法 ST93-1 内关组 33 名,ST93-1 膜片贴于内关穴,其余两穴贴阴性对照药膜片。ST93-1 神阙组 32 名,ST93-1 膜片贴于神阙穴,其余两穴贴阴性对照药膜片。ST93-1 瘰脉组 34 名,ST93-1 膜片贴于瘰脉穴,其余两穴贴阴性对照药膜片。阳性对照组 34 名,Scop 膜片贴于瘰脉穴,其余两穴贴阴性对照药膜片。阴性对照组 30 名,3 穴均贴阴性对照药膜片。

5 实验程序 本实验遵循药物实验基本原则,采用双盲、阴性对照和随机排列方法。在乘车前 4h 贴药,贴剂装在一个有随机编号的信封内,信封内有 3 张贴片和 1 张晕车症状反应表,1 号贴神阙,2 号贴内关,3 号贴瘰脉。被试者先乘有蓬的解放牌卡车,后乘门窗关闭的装甲车,乘车时间 3h。乘车后 2h 填写自我反应症状和晕车症状反应表,及穴位局部皮肤反应情况。

6 药物有效性评价 按美国 NASA Graybiel^[5](1968)制定的运动病症状数字评分法(表 1)为标准,评定被试者的晕车症状程度。以呕吐或运动病症状严重程度评分数字达 16 分以上为明显发作急性运动病(FS)。凡乘车实验后运动病严重程度为 FS 者,为药

物治疗运动病无效。凡实验后运动病程度为 16 分以下者,为药物治疗运动病有效。用保护率^[6]比较不同药物的治疗运动病效果。

$$\text{保护率} = \frac{\text{对照组发病率} - \text{实验组发病率}}{\text{对照组发病率}} \%$$

表 1 运动病症状评定标准

种类	病理性症状 16 分	重度 8 分	中度 4 分	轻度 2 分	附加轻度症状 1 分
恶心 综合征	作呕 +++ 或呕吐	++	+	胃部不适	上腹部不适
面色苍白		+++	++	+	潮红/热感
冷汗		+++	++	+	
唾液增加		+++	++	+	
困倦		+++	++	+	
疼痛					头痛(持续性)≥ ++
中枢神经 症状					眩晕(持续性)≥ 闭眼+、睁眼+

结 果

1 ST93-1 贴剂的抗晕车疗效

FS 发病率:ST93-1 内关组为 9.1%(3/33),ST93-1 神阙组为 3.1%(1/32),ST93-1 瘰脉组为 0(0/34)。阳性对照组是 11.8%(4/34),阴性对照组为 16.7%(5/30)。表明 ST93-1 穴位贴剂组的急性运动病的发病率低。

不同药物贴剂的抗晕车的有效率,ST93-1 内关组、神阙组和瘰脉组的有效率分别为 90.9%、96.9%和 100%,平均有效率为 95.9%,与阴性对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。阳性对照组的有效率为 88.2%,与阴性对照组比较,无显著性差异($P > 0.05$),说明 TTS-Scop 瘰脉穴抗晕车效果不显著。

不同药物贴剂的抗晕车的保护率,ST93-1 内关组、神阙组和瘰脉组的保护率分别为 45.5%、81.4%和 100%,ST93-1 贴剂的平均保护率为 76.0%,与阳性对照组(保护率为 27.3%)比较有显著性差异($P < 0.01$)。ST93-1 内关组的保护率与阳性对照组比较无显著性差异($P > 0.05$)。而 ST93-1 神阙组和瘰脉组与阳性对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。这说明有效的抗晕车作用的穴位是神阙和瘰脉,其平均保护率是 90.7%,平均有效率为 98.5%,也表明有效的穴位加 ST93-1 贴剂优于 TTS-Scop。神阙和瘰脉是更为有效的抗运动病贴剂穴位。

2 晕车实验的副作用 见表 2。

ST93-1 贴剂引起的口干、嗜睡、困倦与阴性对照

组比较无显著性差异。ST93-1 组的困倦发生率是 26.2%, 从趋势看, 略好于阳性对照组(44.0%)。

表 2 晕车实验副作用的发生率 [% (例)]

组别	例数	口干	嗜睡	困倦
阴性对照	30	33.3(10/30)	13.3(4/30)	40.0(12/30)
阳性对照	34	38.2(13/34)	8.8(3/34)	44.1(15/34)
ST93-1	99	36.4(36/99)	6.1(6/99)	26.3(26/99)

3 贴剂的皮肤反应 见表 3。

被试者 3 个穴位上贴药 8h 后的皮肤反应, ST93-1 贴剂引起皮肤发痒的发生率与阴性对照组比较, 有显著性差异($P < 0.05$), 反映出 ST93-1 贴剂引起皮肤发痒的症状较轻。同样引起皮肤“痛”和“红肿”的发生率也低于阴性对照组和无关对照组, 说明 ST93-1 贴剂引起皮肤红肿、痛、痒等过敏症状较轻。

表 3 各种贴药 8h 后皮肤反应的发生率 [% (例)]

组别	例数	痒	痛	红肿
ST93-1	99	9.1(9/99)*	5.1(5/99)	1.0(1/99)
阳性对照	34	8.8(3/34)	2.9(1/34)	2.9(1/34)
阴性对照	30	33.3(10/30)	20.0(6/30)	6.7(2/30)
无关对照	163	20.2(33/163)	11.0(18/163)	3.1(5/163)

注: 与阴性对照组比较, * $P < 0.05$

讨 论

晕车实验结果表明神阙穴和瘰脉穴的 TTS-1 贴剂防治运动病的方法是有效的, 其抗运动病保护率为 90.7%, 与 TTS-Scop 阳性对照组相比较, 有显著性差异。TTS-Scop 是美国最早研制成的。Graybiel 把 TTS-Scop 贴于耳后皮肤上, 但他们没有意识到耳后穴位所起的作用。

由于聋哑人不患运动病, 因此早期研究证明运动病产生的必要条件是具有完整的前庭器官。前庭器官由耳石器、椭圆囊、球囊和 3 个互相垂直的半规管组成。前庭器官能感受头相对于重力的运动方向和加速度; 耳石器感受线性加速度刺激和重力, 半规管感受角加速度刺激。前庭系统受刺激, 影响自主神经系统, 使交感神经通路活动增加, 引起面色苍白, 出冷汗, 骨骼肌血流增加和脉率的适度增加。恶心、呕吐、胃排空的自主神经反应现象大多由副交感神经通路所控制。因此, 使得运动病症状出现多样性。目前, 运动病的神经化学和神经生理学的发生机理还不清楚。Wood⁽⁷⁾认为抗运动病药理作用机制在于药物调节了中枢神经系统中乙酰胆碱和去甲肾上腺素之间的平衡, 而抗乙酰胆碱药的作用是阻断前庭神经元的突触传递以及网状结构的联系, 可起到防治运动病的作用。ST93-1 又名扁桃桥啉酯, 是一种中枢抗胆碱能药, 它与 Scop 一

样, 具有抗胆碱能活性作用, 所以有抗运动病的效果。

把中医经络的理论应用于防治运动病, 进行合理的经络穴位选择, 施用有效的抗运动病药物, 是有中国特色的防治运动病措施。裴静琛⁽⁸⁾等人报道了御制平安丹的抗运动病效果, 但有关经穴位给药防治运动病的报道很少。根据中医针灸书籍和疾病穴位治疗的文献, 晕车晕船的针灸穴位有人中、内关(双侧)、合谷(双侧)、足三里(双侧)。手少阳三焦经的瘰脉穴确有防止呕吐的功能。因此首选神阙、内关和瘰脉三穴作为 ST93-1 贴剂的实验穴位进行研究。ST93-1 的 TTS 贴剂抗晕车的效果表明, 神阙、瘰脉有良好的抗晕车作用, 其保护率分别为 81.4% 和 100%, 高于内关穴的保护率 45.5%。从中医经络学说来分析, 这两个穴位的抗运动病作用是有理论根据的。

瘰脉穴属手少阳三焦经, 临床上有治疗耳聋、耳鸣和防呕吐的功能, 与内耳的前庭器官的功能有密切的关系。神阙穴位于脐, 又称脐穴, 属任脉, 又为冲脉循行所过部位。足阳明胃经下挟脐, 足太阴脾经上结于脐, 手少阴之筋下系于脐, 督脉与脐有直接联系, 冲脉挟脐上行。神阙穴与脏腑经络有着广泛而密切的联系⁽⁹⁾。故治疗手段作用于神阙穴时, 通过对其持续的刺激作用, 达到疏通经络, 调整人体阴阳, 使体内各种器官关系得以协调, 人体内部生理机能趋于正常, 达到治愈运动病的目的。

由于 Scop 口服后常发生嗜睡、口干、瞳孔放大等副作用, 而 ST93-1 副作用小。本研究选用阳性对照药 TTS-Scop 贴剂, 有效率为 88.2%, 低于黄广权⁽¹⁰⁾报道的 95.5%。

本实验结果表明神阙和瘰脉穴上贴 ST93-1 贴剂, 不仅疗效高、副作用小, 而且对皮肤刺激性少, 安全可靠, 使用方便, 值得推广。

参 考 文 献

1. 庄祥昌, 裴静琛. 失重生理学. 北京: 人民军医出版社, 1990: 98—121.
2. Wood CD. Pharmacological countermeasures against motion sickness. In: Crampton GH. Motion and Space Sickness. 1990: 344—350.
3. Davis JR, Jennings RT, Beck BG. Comparison of treatment strategies for space motion sickness. Acta Astronautica 1993; 29(8): 587—591.
4. 裴静琛, 杨天德, 常 磊, 等. 新药 ST93-1 抗运动病效果的试验观察. 中华航空航天医学杂志 1997; 8(1): 5—9.
5. Graybiel A, Wood CD, Miller EF, et al. Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. Aerosp Med

- 1968;39:453—455.
6. Reason JT, Brand JJ. Motion Sickness. New York: Academic Press, 1975:211—220.
7. Wood CD, Graybiel AA. Evaluation of sixteen antinotion sickness drugs under controlled laboratory conditions. *Aerosp Med* 1986;39:1341—1345.
8. Pei JS, Chen KJ, Tong BL et al. Experimental research on

antimotion sickness effects of Chinese medicine Pingandan pills in cats. *Chin Med J* 1992;105(4):322—327.

9. 陶晓华, 余瀛鳌. 中医脐疗法文献研究. *中医杂志* 1992;33(10):43—45.
10. 黄广权. 氢溴酸东莨菪碱防晕膜的研制. *中国医院药学杂志* 1986;6(7):31.

(收稿:1997-12-30 修回:1998-04-28)

血脂康和脂必妥治疗中老年高脂血症的疗效比较

陆应石 顾竞善 周卫刚

我们于 1995 年 10 月~1996 年 4 月用血脂康和脂必妥分别治疗了高脂血症患者 62 例,现将结果报告如下。

资料与方法

1 病例选择标准 选择门诊未经治疗的高脂血症患者,其诊断标准为血清胆固醇(TC)值 $\geq 6.0\text{mmol/L}$ 、甘油三酯(TG) $\geq 1.5\text{mmol/L}$ 、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $\leq 1.04\text{mmol/L}$ 。

2 一般资料 凡具备上述标准 2 项以上者入选,62 例随机分为血脂康组或脂必妥组。血脂康组 30 例,男性 26 例,女性 4 例,年龄 45~59 岁,平均 53 ± 8 岁,伴高血压病 4 例;脂必妥组 32 例,男性 26 例,女性 6 例,年龄 45~60 岁,平均 53 ± 6 岁,伴高血压病 5 例。两组患者基本情况相似。

3 治疗方法 治疗中保持普通饮食习惯,血脂康组给予血脂康(北大维新生物科技有限公司,批号 9511003,每片 0.3g)口服,每次 2 片,每天 2 次;脂必妥组给予脂必妥(成都地奥九泓制药厂,批号 950508,每

片 0.35g)口服,每次 3 片,每天 3 次,疗程均为 8 周,均不用其他降脂药。

4 观察项目 治疗前检查血脂外,还查血、尿常规,血糖,肝、肾功能。TC、TG、HDL-C 由酶法测定,LDL-C 由 Friedewald 公式计算,即 $\text{LDL-C} = (\text{TC} - \text{HDL-C}) - 1/2.2 \times \text{TG}(\text{mmol/L})$,并计算动脉粥样硬化指数 $= (\text{TC} - \text{HDL-C})/\text{HDL-C}$ 。

5 统计学方法 采用 *t* 检验。

结果

1 两组患者治疗前后血脂水平比较 见表 1。血脂康组治疗后血清的 TC、TG、LDL-C 水平及动脉粥样硬化指数均有下降,均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$);HDL-C 上升($P < 0.01$)。脂必妥组 TG、LDL-C、动脉粥样硬化指数下降有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)、HDL-C 上升($P < 0.01$),对 TC 也有一定作用。两组间比较,各项指标无显著性差异。

2 毒副作用 两组患者治疗过程中均未诉特殊不适,也无明显副作用。

表 1 两组患者治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TC	TG	HDL-C	LDL-C	TC - HDL-C HDL-C
			mmol/L				
血脂康	30	治前	5.45 ± 1.00	4.03 ± 2.54	1.00 ± 0.23	2.80 ± 1.88	4.53 ± 1.17
		治后	$4.66 \pm 0.99^{**}$	$2.98 \pm 1.90^{*}$	$1.31 \pm 0.19^{**}$	$1.96 \pm 1.14^{*}$	$2.41 \pm 0.85^{**}$
脂必妥	32	治前	5.15 ± 1.34	2.57 ± 1.07	1.11 ± 0.15	3.25 ± 1.57	3.69 ± 1.23
		治后	4.60 ± 0.70	$1.72 \pm 0.71^{*}$	$1.34 \pm 0.17^{**}$	$2.43 \pm 1.15^{*}$	$2.45 \pm 0.72^{**}$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

讨 论 血脂康主要含羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂,脂必妥富含 3 羟基-3 甲基-戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,均系中药红曲制剂,《本草纲目》中记载,红曲“消食活血、健脾燥胃”。本研究表明:两药对 TG、LDL-C、(TC - HDL-C)/HDL-C、HDL-C 效果相仿,治后较治前有显著

性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),脂必妥的价格比血脂康便宜得多。两者作用的原理可能系抑制了体内胆固醇在肝脏较早阶段的 HMG-CoA 还原酶,从而减少胆固醇的合成。短期使用无副作用。两药都为新型调脂药,降脂效果及价格各有千秋。鉴于药源充足,若旨在提高疗效、降低成本都是值得进一步开发研究。

(收稿:1997-08-22 修回:1998-04-12)

江苏省吴县市第一人民医院(江苏 215128)