



晕动病防治研究进展

张景翔, 朱琳, 邢信昊, 王欣荣, 王彦

Advances in prevention and treatment for motion sickness

ZHANG Jingxiang, ZHU Lin, XING Xinhao, WANG Xinrong, WANG Yan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202101018>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

急性高山病防治研究进展

Research progress on prevention and treatment of acute mountain sickness

药学实践杂志. 2017, 35(2): 97-101 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.001

炎性细胞因子与膝骨关节炎诊断及治疗的最新研究进展

Recent advances of inflammatory cytokines in the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis

药学实践杂志. 2018, 36(1): 9-12 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.002

抗骨质疏松治疗药物研究的新进展

Research progress on drugs in osteoporosis therapy

药学实践杂志. 2017, 35(6): 490-494,542 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.003

中药防治新型冠状病毒肺炎概述

Prevention and treatment of COVID-19 with Traditional Chinese Medicine

药学实践杂志. 2020, 38(3): 202-206, 210 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003098

新型冠状病毒肺炎病毒性脓毒症治疗策略研究进展

Advances in treatment strategies for COVID-19 viral sepsis

药学实践杂志. 2020, 38(5): 398-403, 422 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005042

新型冠状病毒肺炎疫情期间器械相关压力性损伤的防治策略建议

Recommendations for prevention and treatment of device-related pressure injuries during COVID-19 period

药学实践杂志. 2020, 38(2): 97-100, 109 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.202003018



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

晕动病防治研究进展

张景翔, 朱琳, 邢信昊, 王欣荣, 王彦 (海军军医大学药学院军特药研究中心)

[摘要] 晕动病是指人体在外界异常运动的刺激下, 机体的一系列生理反应。随着科技的发展, 越来越多的人选择乘坐快速运动的交通工具出行, 因此晕动病的发生越来越多。目前已有大量药物及非药物干预手段应用于晕动病的治疗。该文对已经报道的晕动病的预防和治疗方法进行综述, 以期为此类药物研发提供新思路。

[关键词] 晕动病; 预防; 治疗

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2022)03-0199-03

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202101018

Advances in prevention and treatment for motion sickness

ZHANG Jingxiang, ZHU Lin, XING Xinhao, WANG Xinrong, WANG Yan (Center for Drug Discovery and Development, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Motion sickness is a series of physiological responses in human being caused by abnormal movement stimulation. With the development of science and technology, a growing number of people choose to travel by high speed vehicles. Motion sickness happens more frequently. A large number of non-drug and drug intervention methods have been reported in the treatment of motion sickness. This article provides an overview on the research developments in the prevention and treatment of motion sickness in order to provide new ideas for drug research.

[Key words] motion sickness; prevention; treatment

晕动病(motion sickness, MS)是因外界异常运动刺激引起的一系列生理反应, 包括恶心、呕吐、冷汗、头晕等症状。人们日常生活出行乘坐飞机、船舶、汽车等交通工具过程中, 晕动病时有发生, 影响了人们正常的生活和工作。对海军部队而言, 晕动病也是制约海军部队战斗力的因素之一^[4]。研发和应用疗效好、副作用小的抗晕动病药物具有积极意义。

对于晕动病的防治策略包括药物干预和非药物干预手段。

1 药物干预手段

目前, 抗胆碱能药物和抗组胺药物是最有效的晕动病预防剂。其他晕动病干预药物包括多巴胺受体拮抗剂和5-羟色胺受体激动剂等。此外, 生姜、丹参等中药对晕动病也具有防治作用。

1.1 抗胆碱能药物

抗胆碱能药物主要包括东莨菪碱、盐酸苯环壬

酯、阿托品、山莨菪碱、苯海索等。东莨菪碱是最经典的抗胆碱能药物, 是非选择性毒蕈碱型胆碱能受体(mAChR)拮抗剂。然而, 东莨菪碱会引起嗜睡、视物模糊或头晕等不良反应。改变药物剂型, 使用经皮给药方式给予东莨菪碱, 可以在起到长效预防效果的同时, 避免精神运动受到损伤^[2-3]。盐酸苯环壬酯是原军事医学科学院研发的新一代高选择性中枢抗胆碱能I类新药。经过于瑞起等的动物实验, 证实了其药效与东莨菪碱相当, 且中枢抑制作用弱(仅为前者的1/4), 显著降低了嗜睡的副作用, 是一种高效、安全的晕动病防治药物^[4-5]。将盐酸苯环壬酯做成片剂后, 防晕车、晕船的总有效率可达80%以上^[6]。然而, 盐酸苯环壬酯具有半衰期短(药效只能维持4~5h)、体内血药浓度波动大、易发生不良反应或治疗失效等问题。目前有课题组正在进行剂型改进, 将盐酸苯环壬酯制成缓控释片, 延长抗晕、止吐、防治晕动病的时间, 充分满足长时程的用药需要^[7-8]。

1.2 抗组胺药物

抗组胺药物主要包括乙醇胺类(茶苯海明、苯海拉明)、哌嗪类(赛克力嗪、布克利嗪、美克洛嗪)、烃胺类(氯苯那敏)和吩噻嗪类(异丙嗪)等。

[基金项目] 国家科技重大专项项目(2018ZX09J18110-002-002)

[作者简介] 张景翔, 博士, 研究方向: 药理学, Email: 1041474170@qq.com

[通信作者] 王彦, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药理学, Email: wangyansmmu@126.com

其主要剂型包括口服制剂(全部)、肌肉注射剂(异丙嗪和环丙嗪)、栓剂(异丙嗪)和舌下制剂(苯海拉明)^[9]。组胺能提高半规管传入神经的放电频率,组胺 H₁ 受体拮抗剂可以拮抗这种作用,进而起到抗晕的效果^[10]。生理学研究表明,茶苯海明、桂利嗪和氯苯甲嗪作用于组胺 H₁ 和 H₂ 受体高密度分布的内侧前庭核,异丙嗪则对整个前庭系统具有抑制作用^[11]。但是抗组胺类药物对中枢活性强^[1],有明显的中枢抑制作用,会引起困倦、嗜睡等副作用。因此,该类药物的应用受到限制。

1.3 5-羟色胺 1B/1D 型受体激动剂

Drummond 等的研究报告显示,晕动病可能是由于脑内 5-羟色胺水平降低所致^[12]。Furman 等研究表明,5-羟色胺 1B/1D 型受体(5-HT_{1B/1D})激动剂利扎曲普坦能够通过影响血清素能前庭自主神经投射,减弱内耳前庭相关的晕动病^[13]。而昂丹司琼和格拉司琼作为 5-羟色胺 3 型受体(5-HT₃)拮抗剂,虽然也属于高效的止吐药,可以预防化疗或麻醉引起的恶心、呕吐等症状,但是有证据表明 5-羟色胺 3 型受体拮抗剂针对晕船或实验诱发的晕动病并未显示出预防效果^[11]。

1.4 药物联用

药物联用是提高晕动病防治药物药效、减少不良反应的有效策略之一。Wood 等研究发现,麻黄碱与东莨菪碱合用比东莨菪碱单用的药效提升了 32%^[14]。Makowski 等报道东莨菪碱与右旋苯丙胺的合用可以减缓晕动病的发生^[15],并且能减弱东莨菪碱的中枢抑制作用。Huang 等报道异丙嗪和咖啡因的联合疗法可有效治疗晕动病,并抵消单独使用异丙嗪可能造成的不良反应^[16]。苯海拉明与咖啡因联用,可以在发挥苯海拉明抗晕动病效果的同时,有效减轻苯海拉明中枢抑制的不良作用。目前,笔者所在团队正在研究的复方已经进入临床前研究阶段。

1.5 中药治疗

根据中医理论,髓海不足是晕动病发病的内因,气血亏虚及痰浊中阻,是发病之本;而旋转、摇摆、颠簸等为外因。《金匱要略》中的著名方剂小半夏汤适用于晕动病的治疗^[17]。生姜具有温中止吐,化痰止咳功效^[1]。已经有多项研究验证生姜的止吐作用,其对晕动病导致的呕吐反应亦有缓解作用,且目前尚未发现明显的副作用^[18-19]。丹参含有丹参酮、维生素 E 等脂溶性成分和丹参酸等水溶性成分^[20],具有较好的血管扩张作用,可以改善外周循环障碍,减轻头晕症状,达到抗晕效果。生姜、

丹参成为被普遍看好的抗晕动病药物^[21]。原军事医学科学院董俊兴教授牵头研制具有抗晕止吐功效的生姜酚类提取物软胶囊,即采用超临界 CO₂ 流体萃取获得生姜酚类提取物,并进一步制备抗运动病作用强、副作用小、剂型稳定的姜素胶丸^[22-23]。

2 非药物干预手段

习服是最有效的非药物干预手段。此外,还可以利用透视显示、衰减视觉输入、皮肤神经电刺激、替代性干预和改进交通工具等措施缓解晕动病。

2.1 习服策略

重复或持续的刺激会导致大多数人出现晕动反应,习服是缓解晕动病最有效的疗法之一^[24-25]。习服是指机体长时间主动或者被动接受晕动刺激所产生的应答反应,是个体适应环境的表现形式。晕动刺激的持续施加,促使个体出现由平衡破坏到重建,再到适应的变化过程。这个变化过程分为 3 个阶段:①初级阶段,个体受到晕动刺激;②相对恢复阶段,个体承受一段晕动刺激后生理机能稳态破坏,发生一系列不适应答变化,随后调整恢复至原始水平;③超量恢复阶段,经过一段时间的调整后,机体抗晕动的能力恢复甚至超过初始阶段。在上述过程中,如果晕动负荷刺激不持续,个体抗晕动的能力降到原有水平,即达到复原阶段。晕动习服的过程是指前 3 个阶段的交替进行^[26]。

习服策略对于晕动病的干预,可以通过感觉冲突理论来解释:在产生感官冲突,引起晕动病的情况下,大脑会存储冲突并且进行适应性改变,从而使感官冲突成为我们“接触史”的一部分。相同状况重现时,大脑的预期与收到的感觉信息之间的冲突就会降低。因此,一段时间后,晕动病状况得到缓解或不再出现^[27]。然而,通常情况下,获得特定习服的刺激条件是差异化的。表现出晕动病症状的群体中,至少有 5% 无法出现习服状态,需采用其他方式(例如透视显示装置、衰减视觉输入等)进行干预^[24]。

2.2 采用透视显示装置

在 Krueger 的研究中,受试者佩戴简单易用的透视显示装置,利用视觉固定目标与稳定的人造视野相结合,使之与受试者的运动保持一致。研究表明,透视显示装置可以使晕动病的持续时间减少,显著缩短从晕动状态恢复到正常状态的时间。与此同时,佩戴透视显示装置可以控制晕动病导致的空间定向障碍,并增强前庭功能恢复的能力^[28]。

2.3 衰减视觉输入

感官冲突理论指出,传入感觉(例如视觉和前庭感觉)的相互矛盾是导致晕动病发生的可能原因。因此,衰减视觉的输入可以减少感官冲突,从而缓解晕动病症状。Ishak的视觉输入衰减实验阐明,佩戴遮光护目镜以阻挡光线进入眼部,能够延迟晕动病的发作时间,并减弱症状的严重程度^[29]。

2.4 皮肤神经电刺激

经皮电神经刺激(TENS)是一种用于控制疼痛的方法,可通过自主神经系统反射影响心血管反应,并增强运动功能、视觉空间功能、姿势控制功能和认知功能。Chu等发现,使用TENS干预的方法,以100 Hz的脉冲频率刺激颈项后中线区和足三里穴位20 min后,晕动病的严重程度显著降低,受试者能够更好地集中注意力,并且在认知测试中显示出更少的错误。因此,TENS被视为一种减轻晕动病症状的有效方法^[30]。

2.5 缓解症状的替代方法

某些具有安慰性的替代方法也可以缓解晕动病。食用维生素C、使用安慰剂并给予积极的期望、播放悦耳的音乐或释放令人愉悦的气味等,都可以对晕动病治疗产生相当显著的安慰作用^[31-35]。需要注意的是,对于许多替代性干预措施,虽然安慰作用本身足以起到有益效果,但是尚无真正的前瞻性对照临床研究来判断其真正疗效。

2.6 改进交通工具

悬架系统是汽车的重要组成部分,能够一定程度上控制车身震动,减少相对位置变化^[36]。主动悬架系统通过外加动力进一步有效减弱波动对乘客的传递^[37]。Dizio等的研究指出,在0.8~8 Hz的震动频率下,主动悬挂系统能够减弱前庭眼反射对视觉的抑制作用,从而减少晕动病的产生^[38]。为进一步优化汽车、船舶、飞机的设计以减少晕动病发作频率和强度提供了理论基础。

3 展望

随着现代人生活方式的改变,人们的出行依赖于汽车等交通工具,晕动病对人们生活工作的影响日益突显。晕动病也是海军面临的重要问题,是造成海军非战斗减员的重要因素^[1]。对晕动病防治的研究未来有以下几个方向:其一,应通过改进药物化学结构或剂型,研发强效、长效且不良反应较低的抗晕动病药物;其二,在非药物干预手段方面,应加强优化已有的手段和寻找新的干预手段,例如,探索最适合的习服周期、习服强度和优化习服所用

的器械等;其三,应致力于寻找新的抗晕动病药物靶点。期待随着抗晕动病研究的不断深入,新药和新装备不断出现,人们最终免受晕动病的困扰。

【参考文献】

- [1] 钟桂香,严佳,贺全山.抗晕动病药物的研究进展[J].*医药导报*,2010,29(6):747-749.
- [2] NOY S, SHAPIRA S, ZILBINGER A, et al. Transdermal therapeutic system scopolamine (TTSS), dimenhydrinate, and placebo: a comparative study at sea[J]. *Aviat Space Environ Med*, 1984, 55(11): 1051-1054.
- [3] GLEITER C H, ANTONIN K H, BIECK P R. Transdermally applied scopolamine does not impair psychomotor performance[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1984, 83(4): 397-398.
- [4] 邓运龙,张咏梅.盐酸苯环壬酯片预防晕动病的疗效研究[J].*中国新药杂志*,2001,10(6):453-454.
- [5] 国家科学技术奖励工作办公室.把握创新的脉搏:记盐酸苯环壬酯研究集体[J].*中国科技奖励*,1999(1):36-37.
- [6] 刘传缙,恽榴红,文广玲,等.一种防治运动病综合征的药物组合物.CN1089838[P].1994-07-27.
- [7] 王彦辰,曾媛,刘辉,等.盐酸苯环壬酯控释片半透膜包衣工艺优化[J].*中国医药工业杂志*,2018,49(4):485-490.
- [8] 曾媛,郑露露,刘辉.盐酸苯环壬酯控释片释放度研究方法的建立[J].*中国药师*,2015,18(1):11-13,17.
- [9] MURDIN L, GOLDING J, BRONSTEIN A. Managing motion sickness[J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2011, 343: d7430.
- [10] HOUSLEY G D, NORRIS C H, GUTH P S. Histamine and related substances influence neurotransmission in the semicircular canal[J]. *Hear Res*, 1988, 35(1): 87-97.
- [11] ZHANG L L, WANG J Q, QI R R, et al. Motion sickness: current knowledge and recent advance[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(1): 15-24.
- [12] BREY R L. Both migraine and motion sickness may be due to low brain levels of serotonin[J]. *Neurology*, 2005, 65(4): E9-E10.
- [13] FURMAN J M, MARCUS D A, BALABAN C D. Rizatriptan reduces vestibular-induced motion sickness in migraineurs[J]. *J Headache Pain*, 2011, 12(1): 81-88.
- [14] WOOD C D, STEWART J J, WOOD M J, et al. Effectiveness and duration of intramuscular antimotion sickness medications[J]. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32(11): 1008-1012.
- [15] MAKOWSKI A L, LINDGREN K, LOCKE J P. Visual side effects of scopolamine/ dextroamphetamine among parabolic fliers[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2011, 82(7): 683-688.
- [16] HUANG M, GAO J Y, ZHAI Z G, et al. An HPLC-ESI-MS method for simultaneous determination of fourteen metabolites of promethazine and caffeine and its application to pharmacokinetic study of the combination therapy against motion sickness[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 62: 119-128.
- [17] 许雪莲.晕动症中西医治疗研究进展[J].*现代医学与健康研究电子杂志*,2017,1(8):178.

(下转第247页)

- [14] 宋晶燕. 槟榔多酚的提取分离及其抗高原缺氧药效学的研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2020.
- [15] 靳婷. 槟榔提取物抗高原缺氧药效学及其机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [16] 霍妍, 赵安鹏, 宋晶燕, 等. 槟榔多酚对大鼠高原肺水肿的预防作用[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(10): 961-967.
- [17] GUO Y, PAN Y, ZHANG Z, et al. Study on the browning mechanism of betel nut (*Betel catechu L.*) kernel[J]. *Food Science & Nutrition*, 2020, 8(4): 1818-1827.
- [18] CHEN W, ZHANG C, HUANG Y, et al. The inhibiting activity of areca inflorescence extracts on human low density lipoprotein oxidation induced by cupric ion[J]. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2012, 63(2): 236-41.
- [19] ADEYANJU A A, ASEJEJE F O, MOLEHIN O R, et al. Protective role of protocatechuic acid in carbon tetrachloride-induced oxidative stress via modulation of proinflammatory cytokines levels in brain and liver of Wistar rats.[J]. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 2021, 3(18): 1-12.
- [20] BERNATONIENE J, KOPUSTINSKIENE D M. The role of catechins in cellular responses to oxidative stress[J]. *Molecules*, 2018, 23(4): 965.
- [21] QU Z, LIU A, LI P, et al. Advances in physiological functions and mechanisms of (-)-epicatechin[J]. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2021, 61(2): 211-233.
- [22] 王明月, 罗金辉, 李建国. HPLC法测定槟榔中的多酚类物质[J]. *天然产物研究与开发*, 2011, 23(01): 101-104.
- [收稿日期] 2021-06-03 [修回日期] 2022-04-26
[本文编辑] 崔俐俊

(上接第 201 页)

- [18] BORRELLI F, CAPASSO R, AVIELLO G, et al. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(4): 849-856.
- [19] PALATTY P L, HANIADKA R, VALDER B, et al. Ginger in the prevention of nausea and vomiting: a review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2013, 53(7): 659-669.
- [20] 卢咏梅. 丹参制剂的药理作用及临床应用[J]. *实用中医内科杂志*, 2012, 26(7): 71-72.
- [21] 黄明方, 侯建萍, 盖晓波. 生姜抗运动病研究进展[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2006, 13(3): 192-194.
- [22] 董俊兴, 邹节明. 一种生姜酚类提取物软胶囊及其制备方法. CN104147557A[P]. 2014-11-19.
- [23] 董俊兴, 邹节明. 一种生姜酚类提取物质量检测方法. CN102680637A[P]. 2012-09-19.
- [24] SCHMÄL F. Neuronal mechanisms and the treatment of motion sickness[J]. *Pharmacology*, 2013, 91(3-4): 229-241.
- [25] TAL D, HERSHKOVITZ D, KAMINSKI-GRAIF G, et al. Vestibular evoked myogenic potentials and habituation to seasickness[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(12): 2445-2449.
- [26] 张玲燕, 施开华. 晕动习服运动处方的构建研究[J]. *体育科技文献通报*, 2014, 22(3): 43, 84.
- [27] HELLING K, WESTHOFEN M. Experimental studies of motion sickness on board of a research ship[J]. *Hno*, 1994, 42(4): 214-249.
- [28] KRUEGER W W. Controlling motion sickness and spatial disorientation and enhancing vestibular rehabilitation with a user-worn see-through display[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(Suppl 2): S17-S35.
- [29] ISHAK S, BUBKA A, BONATO F. Visual occlusion decreases motion sickness in a flight simulator[J]. *Perception*, 2018, 47(5): 521-530.
- [30] CHU H, LI M H, JUAN S H, et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on motion sickness induced by rotary chair: a crossover study[J]. *J Altern Complementary Med N Y N Y*, 2012, 18(5): 494-500.
- [31] KESHAVARZ B, STELZMANN D, PAILLARD A, et al. Visually induced motion sickness can be alleviated by pleasant odors[J]. *Exp Brain Res*, 2015, 233(5): 1353-1364.
- [32] KESHAVARZ B, HECHT H. Pleasant music as a countermeasure against visually induced motion sickness[J]. *Appl Ergon*, 2014, 45(3): 521-527.
- [33] HORING B, WEIMER K, SCHRADE D, et al. Reduction of motion sickness with an enhanced placebo instruction: an experimental study with healthy participants[J]. *Psychosom Med*, 2013, 75(5): 497-504.
- [34] JARISCH R, WEYER D, EHLERT E, et al. Impact of oral vitamin C on histamine levels and seasickness[J]. *J Vestib Res*, 2014, 24(4): 281-288.
- [35] HOFFMAN T. Ginger: an ancient remedy and modern miracle drug[J]. *Hawaii Med J*, 2007, 66(12): 326-327.
- [36] YOUNG I, KHAN M A, UDDIN N, et al. Road disturbance estimation for the optimal preview control of an active suspension systems based on tracked vehicle model[J]. *Int J Automot Technol*, 2017, 18(2): 307-316.
- [37] ALJARBOUH A, FAYAZ M. Hybrid modelling and sliding mode control of semi-active suspension systems for both ride comfort and road-holding[J]. *Symmetry*, 2020, 12(8): 1286.
- [38] DIZIO P, EKCHIAN J, KAPLAN J, et al. An active suspension system for mitigating motion sickness and enabling reading in a car[J]. *Aerosp Med Hum Perform*, 2018, 89(9): 822-829.
- [收稿日期] 2021-01-13 [修回日期] 2021-06-10
[本文编辑] 李睿旻