

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利说明书

A61K 31 / 445

A61K 31 / 215

C07D221 / 22

[21] ZL 专利号 93119491.1

[45]授权公告日 1998年9月2日

[11] 授权公告号 CN 1039623C

[22]申请日 93.10.22 [24]颁证日 98.7.24

[21]申请号 93119491.1

[73]专利权人 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所

地址 100850北京市

[72]发明人 刘传绩 恽榴红 文广玲

曾繁忠 于瑞起 于桂华

王晓鸣 王维贤 王爱平

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 唐伟杰

[56]参考文献

ES549796 1986. 3.16 C07D487 / 02

审查员 47 07

权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图页数 0 页

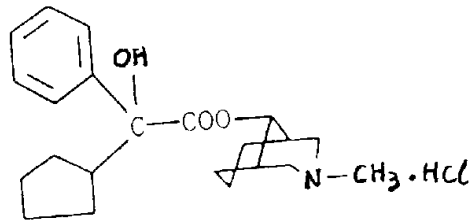
[54]发明名称 一种防治运动病综合征的药物组合物及其制备方法

[57]摘要

本发明涉及一种防治运动病综合征的药物组合物，用其治疗运动病综合征的方法及制备作为该药物组合物活性成分的 α -构型盐酸苯环壬酯的方法。本发明的药物组合物与已知抗运动的病综合征药物相比，显示出更高的效果及更低的副作用。另外，本发明药物组合物还可用于防治中枢和外周乙酰胆碱过多引起的中枢和外周胆碱功能失调的诸多症状。

权 利 要 求 书

1. 一种防治运动病综合征的药物组合物，其包括作为活性成份的下式 2 - 苯基 - 2 - 环戊基 - 2 - 羟基乙酸 - 3 - 甲基 - 3 - 氮杂双环 (3 , 3 , 1) 壬 - 9 α - 酯盐酸盐，



及制药领域中常用的药用赋形剂。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其包括 0.05 - 7 重量 % 2 - 苯基 - 2 - 环戊基 - 2 - 羟基乙酸 - 3 - 甲基 - 3 - 氮杂双环 (3 , 3 , 1) 壬 - 9 α - 酯盐酸盐。

3. 权利要求 1 要求的药物组合物，其中该药物组合物可制成片剂、胶囊、口香糖，缓释贴片或注射剂。

4. 权利要求 3 的药物组合物，其中该药物组合物为片剂。

5. 制备权利要求 1 的药物组合物的方法，其包括将 2 - 苯基 - 2 - 环戊基 - 2 - 羟基乙酸 - 3 - 甲基 - 3 - 氮杂双环 (3 , 3 , 1) 壬 - 9 α - 酯盐酸盐与制药领域中常用药用赋形剂混合。

说明书

一种防治运动病综合征的药物组合物及其制备方法

本发明涉及防治运动病综合征药物组合物及其制备方法。更具体讲，该药物组合物中活性成份为 2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙酸-3-甲基-3-氮杂双环(3, 3, 1)壬-9 α -酯盐酸盐。

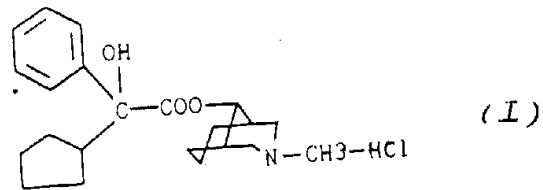
运动病综合征是人们在运动、颠簸或旋转的装置中发生的一种特殊症候群，其主要表现为头晕、面色苍白、出冷汗、恶心和呕吐。运动病综合征是航天、航海、汽车、火车操作者及乘坐它们的乘客中常出现的症状，据统计在普通海上航行中平均有 10—30% 的人，在民航飞行中有平均 1% 的人，在宇航中平均有 50—60% 的人都会出现程度不同的运动综合征。运动病综合征的发病机理尚在继续研究中，但目前公认的首要发病机理是在运动的环境中人体前庭胆碱能系统因受刺激而过度兴奋产生的一系列中枢和外周胆碱能功能亢进。

多年来人们为防治运动病综合征进行了广泛研究，并已开发出一些药物。这些药物主要分中枢抗胆碱和抗组织胺两类，其中代表性药物为东莨菪碱。这两类药物在有效剂量下，虽都有一定疗效，但存在着相当程度的副作用—思睡，而思睡对于服用该类药物的航天、航空、航海及车船操作者是一种十分严重的潜在威胁，

如事故的隐患；对服用该类药物的乘客或游客也会造成诸多不便，如使人精神不振。因此，开发一种疗效高、副作用小的抗运动病综合症药物仍是十分必要的。

本发明的目的在于寻找一种抗运动病综合症效果好，且副作用小的抗运动病综合症药物，即在保持抗运动病综合症疗效的同时，使患者仍能保持头脑清醒，克服已有抗运动病综合症药物最明显的副作用—思睡。

本发明都经广泛深入的研究，出人意料地发现含下面式(I)的 α -构型盐酸苯环壬酯(2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙酸-3-甲基-3-氮杂双环(3,3,1)壬-9 α -酯)作为活性成份的药物组合物



具有优良的抗运动病综合症效果，且副作用明显低于已知所有抗运动病综合症药物。本发明基于上述发现得以完成。

在西班牙专利 NO. 549496 中报道了苯乙酸醇衍生物的制备方法，由该方法制备的化合物虽包含了 2-环戊基苯乙醇酸-3-甲基-3-氮杂双环(3,3,1)壬-9-酯，但未涉及双环氨基酯部分的立体构型，也未指出其具有治疗抗运动病综合症作用。另外，张其

楷等人在中国药理学学报, 1984, 19, 748—754 中报道了一系列 3-甲基-3-氮杂双环(3,3,1)壬-9-酯类的 α, β 异构体的合成及抗胆碱活性, 但未报道本发明所涉及的化合物结构。

本发明的第一个目的涉及的是含式(I)的 α -构型盐酸苯环壬酯作为活性成份的药物组合物, 其具有优良的抗运动病综合征效果, 且副作用(如思睡)明显低于所有已知抗运动病综合征药物。

根据本发明, 本发明的药物组合物具有优良的防治运动病综合征效果, 其防晕车、防晕船总有效率在 80% 以上; 在减轻因加速旋转引起眼震图变化及科里奥力加速引起胃体和胃窦电图变化的效果作用上, 能明显减轻上述指标的变化, 所得数据经统计学处理, 本发明药物组合物 P 值 < 0.01 , 而安慰剂对照组对上述指标变化无任何改变; 在主要副作用思睡方面, 本发明复合肥物的防晕车晕船时的思睡发生率为 10%, 眩晕停思睡发生率为 18.7%, $P < 0.05$, 安慰剂思睡发生率为 22.4%, $P < 0.01$ 。

进一步讲, 本发明的药物组合物对中枢和外周乙酰胆碱具有较高的生物活性, 例如, 在小鼠上对抗 M 激动剂槟榔碱引起的中枢震颤强度是阿托品的 1.1 倍; 在抗 N 激动剂烟碱引起的中枢性惊厥上, 强度为阿托品的 6.7 倍; 对抗胆碱酯酶抑制剂梭曼引起的惊厥上有较好作用, 而阿托品无此作用; 在小鼠扩瞳作用、抑制唾液分泌作用及中枢抑制作用的强度上, 分别为东莨菪碱的 $1/13$ 、 $1/8$ 和 $1/4$ 。

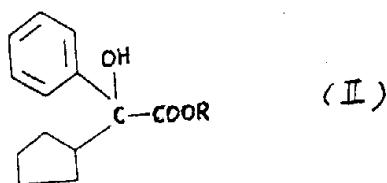
因此，本发明的药物组合物具有明显的抗运动病综合征效果，同时其副作用(主要指思睡)明显低于已知药物。

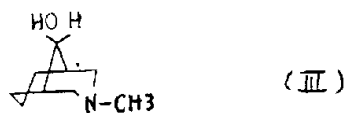
本发明第二目的涉及的是本发明药物组合物的制剂及其制备方法。本发明的药物组合物可按本领域常规制备药物制剂的方法通过将式(I)化合物与制药领域中常用的赋形剂或载体混合制成所需剂型。根据本发明，本发明药物组合物可制成片剂胶囊、缓释贴片，口香糖及注射剂、优选片剂。根据本发明，本发明的药物组合物含有0.05—7%(重量百分比)式(I)化合物。

本发明第三个目的涉及的是用本发明药物组合物防治运动病综合征的方法，该方法包括将本发明药物组合物给药于需防治的患者。给药途径包括口服、贴片和肌肉注射，优选口服。例如，本发明的药物组合物可在治疗前半小时口服一片，每片含式(I)化合物1—4mg，作用持续4—5小时。

本发明最后一个目的涉及的是制备式(I)化合物的方法，该方法包括：

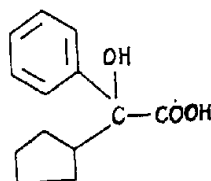
(i) 将式(II)化合物(其中R为 CH_3 ， C_2H_5)与式(III)化合物在碱性催化剂





存在下，于惰性溶剂中反应，随后加入盐酸，或

(ii) 将式(IV)化合物与式(III)化合物在碳酸二咪唑



存在下，于惰性溶剂中进行反应，随后加入盐酸。

根据本发明的制备方法，其中(i)中的碱性催化剂选自：氢化钠、金属钠、甲醇钠或乙醇钠，式(II)化合物可由已知方法制备(见 *U. S. patent No. 3,381,017* (1968))，式(III)化合物也可由已知方法制备(见 *House H. O. et al: J. org. Chem.* 28, 2407 (1983))，式(II)与式(III)反应的摩尔比为1:1—1:5，反应温度50—110℃；(i)和(ii)中的惰性溶剂选自：无水己庚烷、苯、甲苯。另外，在(ii)中，式(IV)化合物与式(III)化合物的摩尔比为1:1—1:5，反应温度为20—100℃。

下面的实施例用来进一步详细描述本发明，但应明白，这些

实施例不意味着对本发明的任何限制。

实施例 1

2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙酸-9 α -[3-甲基-3-氮杂双环(3,3,1)壬]酯盐酸盐的合成

(1) 取 5 升三口烧瓶, 分别依次加入 2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙酸甲酯 228 克(0.974 克分子, n_D^{25} 1.5205)、3-甲基-3-氮杂双环(3,3,1)壬-9 α -醇 141 克(0.910 克分子, mp 94-5°C)、无水正庚烷 2500 毫升和氯化钠(含量 80%)8.2 克, 油浴加热并开动搅拌, 使液体缓缓蒸出。反应 3 小时后, 减压除去溶剂, 室温冷却, 滴入 2N 盐酸搅拌, 析出白色固体。过滤, 所得固体压干后用冰水洗涤、凉干, 用 95%乙醇 800 毫升重结晶, 滤集、结晶、干燥后得标题化合物 232 克, 产率 65%。mp 202-5°C(熔融同时分解)。

元素分析: $C_{22}H_{31}NO_3HCl=393.93$

计算值 %: C 67.07; H 8.19; N 3.56; Cl 9.01

实验值 %: C 67.00; H 8.08; N 3.46; Cl 8.93

红外光谱(IR): 溴化钾压片 cm^{-1}

3400; 1730; 1600; 1240。

紫外光谱(UV) λ_{max} 257.6 (ϵ 234, H₂O)

核磁共振氢谱 (1H NMR), $CDCl_3$ δ , TMS, 10.96 (s, b, 1H), 7.63 (d, 2H, J=7), 7.36 (t, 1H, J=7), 7.28 (m, 2H, J=7) 4.97 (s, 1H), 3.82 (d, 1H, J=12.7), 3.78 (d, 1H, J=12.7), 3.20-3.02 (m, 3H) 2.88 (d, 3H, J=4.4), 2.28-1.36 (m, 16H)

核磁共振碳谱 (^{13}C NMR), CDCl_3 , δ ,

175.14	1C	31.58	1C
141.18	1C	31.16	1C
128.28	2C	26.96	1C
127.83	1C	26.64	1C
126.00	2C	26.52	1C
79.40	1C	26.10	1C
72.01	1C	22.90	1C
58.59	1C	22.55	1C
47.67	1C	17.94	1C
46.41	2C		

质谱 (MS) m/z 357 (M^+)

(2) 按实施例 1(1) 中的方法, 不同的是依次加入 2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙酸甲酯 18 克 (0.0654 克分子)、3-甲基-3-氮杂双环(3,3,1)壬-9 α -醇 10 克 (0.0646 克分子) 和正庚烷 250 毫升, 用 0.2 克金属钠 (0.0087 克分子) 代替氢氧化钠, 得 7.6 克标题化合物, 产率 29.8%, mp 200-20 $^\circ\text{C}$ (熔融同时分解), 其红外和核磁共振光谱数据同实施例 1(1) 中的数据。

(3) 按实施例 1(1) 中的方法, 不同的是依次加入 2-苯基-环戊基-2-羟基乙酸甲酯 20 克 (0.0858 克分子)、3-甲基-3-氮杂双环(3,3,1)壬-9 α -醇 11 克 (0.0715 克分子)、正庚烷 300 毫

升,用 0.03 克分子的甲醇钠 1.62 克代替氢化钠,得 17.2 克标题化合物,产率 61%, mp 202-4°C(熔融同时分解),其红外和核磁共振光谱数据同实施例 1(1)中的数据。

(4) 按照实施例 1(1)中的方法,不同的是依次加入 2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙酸甲酯 5 克(0.0214 克分子)、3-甲基-3-氮杂双环(3,3,1)壬-9 α 醇 2.76 克(0.078 克分子),80%的氢化钠 0.534 克(0.0178 克分子),用无水甲苯 150 毫升代替正庚烷,得标题化合物 3.0 克,产率 42.5%, mp 202-4°C(熔融同时分解),其红外和核磁共振光谱数据同实施例 1(1)中的数据。

(5) 按照实施例 1(1)中的方法,不同的是依次加 2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙酸甲酯 5 克(0.0214 克分子)、3-甲基-3-氮杂双环(3,3,1)壬-9 α 醇 2.76 克(0.078 克分子),80%的氢化钠 0.534 克(0.0178 克分子),用无水苯 150 毫升代替正庚烷,得标题化合物 4.0 克,产率 57%, mp 202-4°C(熔融同时可分解),其红外和核磁共振光谱数据同实施例 1(1)中的数据。

实施例 2

α -构型的盐酸苯环壬酯的制备:

(1) 取 2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙酸 0.7 克(0.00318 克分子, mp 144-6°C), 3-甲基-3-氮杂双环(3,3,1)壬-9 α -醇 0.33 克(0.00318 克分子, mp 94°C-5°C), 碳酰二咪唑 0.515 克(0.0318 克分子), 无水四氢呋喃 30 毫升, 共置于 50 毫升反应

瓶内，室温下搅拌 24 小时，减压回收溶剂，生成油状物，用硅胶柱层析分离，氯仿、甲醇、氨水混合溶剂(85:14:1)洗脱，回收溶剂，用乙醚溶解残余物后，再加适量 2N 盐酸析出固体，并用 95% 乙醇重结晶即得 0.639 克 α -构型的盐酸苯环壬酯，产率 51%，mp 203—5°C(熔融同时分解)，红外光谱及核磁共振光谱数据同实施例 1(1)。

元素分析： $C_{22}H_{31}NO_3HCl=393.93$

计算值%：C:67.07；H:8.19；N:3.56；

实验值%：C:67.24；H:8.19；N:3.45；

(2) 按实施例 2(1)中所述方法，依次加入同等重量的原料，不同的是用无水二甲基甲酰胺(DMF)代替四氢呋喃，则得到 0.542 克 α -构型的盐酸苯环壬酯，产率 43.3%，mp 203—5°C(熔融同时分解)，其红外光谱及核磁共振光谱的数据同实施例 1(1)。

实施例 3

(1) 2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙酸甲酯的制备：

取镁屑(四级)22g(0.90 克分子)和无水乙醚 250ml，置三口瓶内，滴入溴乙烷(三级)110g(1.0 克分子)和 250ml 无水乙醚溶液，制成格氏试剂。通入干燥氮气，蒸出乙醚，待内温升至 60°C，加入无水甲苯 200ml，继续蒸馏乙醚，直至内温 95°C。搅拌下滴加 60g(0.9 克分子)环戊二烯(工业品，新蒸馏、沸点 40—41°C)和 250ml 无水甲苯溶液。加毕，降温至 80°C，改为蒸馏装置，加入无

水乙醚 20ml, 蒸馏至内温升至 100°C。冷却至 -5—0°C, 滴加苯乙酮酸甲酯 82g(0.50 克分子)的甲苯溶液, 加毕, 搅拌 0 分钟, 除去冰浴, 室温(21—23°C)搅拌 50 分钟。冷却并搅拌下滴加 30%醋酸 300ml 和浓盐酸 25ml, 固体全部溶解。分出甲苯层, 依次经水、碳酸氢钠溶液、水洗涤。将甲苯液置氢化器内, 加 T-1 型活性镍 20 克, 常温反应, 至吸氢显著变慢, 出料。滤去催化剂, 滤渣用甲苯洗涤, 洗液与滤液合并, 蒸去甲苯, 减压蒸馏, 收集 82—5°C/0.03mmHg 馏份, 得产品 96g, 产率 82%, n_D^{25} 1.5205, IR: ν_{OH} 3525 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$ 1725 cm^{-1} 。

本品用薄层色谱控制质量。具体方法是: 硅胶 GF254 薄层板, 展开剂 1,2-二氯乙烷, 紫外 254nm 荧光定位, 主斑点 $R_f=0.72$, 无杂质斑点。

(2) 按照实施例 3(1)中所述的方法, 依次分别加入相同重量的原料, 不同的是向环戊二烯格氏试剂中滴加苯乙酮酸甲酯 82 克的甲苯溶液时的反应温度为 -10°—6°C。即可得 2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙酸甲酯 90 克, 产率 76.9%, n_D^{25} 1.5203, 沸点 82—5°C/0.03mmHg, 硅胶 GF254 薄层板, 展开剂 1,2-二氯乙烷, 紫外 254nm 荧光定位, 主斑点 $R_f=0.72$, 无杂质斑点。

实施例四

片剂的制备:

取 α -构型盐酸苯环壬酯 2.0 克, 用无水乙醇溶解, 徐徐加入

已过 80 目筛的淀粉(35.5 克)、糊精(50 克)混合物中,混匀后,过 20 目尼龙筛,喷入适量的 50%乙醇制成软材并过 20 目筛,再用 20 筛制粒,50—60℃通风干燥、干粒加硬酯酸镁,用 14 目筛整粒,混匀后,用 6.5 毫米冲压制片即得 α -构型盐酸苯环壬酯片剂,每片重 88 毫克。由天津大学 RG II 型药物溶出仪测定溶出度,其溶出率 20 分钟即达 80%以上。

实施例五

本发明药物组合物的生物效应:

一. 与东莨菪碱、眩晕停相比,本发明药物组合物(以片剂形式)的抗运动病效果及副作用:

采用家兔逆向转圈综合征模型和猫运动病样综合征模型,观察本发明药物组合物及其对照药眩晕停和东莨菪碱对运动病样综合征的预防效果。实验方法:家兔(日本大白兔,体重 1.7—2.6 公斤)逆向综合征模型是将可逆性胆碱酯酶抑制剂丙氟磷及助渗剂二甲亚砜置于清醒兔右侧颈总动脉渗透进入血液,抑制右侧脑(含前庭)胆碱酯酶,破坏西侧前庭平衡的功能,从而出现强迫性向左转圈运动;猫(家猫,体重 1.4—3.0 公斤)运动样综合征模型是可逆性胆碱酯酶抑制剂依色林注入清醒猫肌肉内,使其出现流涎、大小便失禁、腹部贴地和恶心呕吐等运动病样症状。在上述动物模型条件下,将本发明药物组合物、眩晕停和东莨菪碱各分三个剂量组(每个剂量组 8 只兔或猫)分别给兔和/或猫灌胃预防运动病样症

状，并分别测定三个药预防效果的 ED_{50} ，结果见表 1。另外，为评估本发明药物组合物副作用，将上述三个药分别在小鼠三个模型，即加强戊巴比妥钠阈下催眠量作用模型(反映中枢抑制作用)；扩瞳作用模型(反映视力调节障碍副作用)，进行实验，试验用小鼠为昆明种小鼠，体重 18—22 克，每个药分五个剂量组，每组用 10 只小鼠，雌雄各半。测定这三个药物的 ED_{50} 值，并计算本发明药物组合物 ED_{50} 分别与眩晕停和东莨菪碱 ED_{50} 的比值，结果见表 1。

表 1 本发明药物组合物等抗运动病效果及副作用比较

	等 效 剂 量 (ED_{50} mg/kg)				
	本发明药物组合物 A	东莨菪碱 B	眩晕停 C	B/A	C/A
一、抗运动病效用					
1. 防兔逆向转圈综合征	0.434	0.129	>50	0.30	>115
2. 防猫运动病样综合征	0.211	0.069	20.18	0.30	91.3
二、副作用					
1. 小鼠加强戊巴比妥钠阈下催眠剂量作用	4.15	0.99	4.2	0.24	6.9
2. 小鼠抑制唾液分泌	3.74	0.47	8.0	0.13	13.6
3. 小鼠扩瞳	0.911	0.066	13.8	0.072	10.5

由表 1 中数据可明显看到：东莨菪碱和眩晕停副作用的 ED_{50} 值与本发明药物组合物副作用的 ED_{50} 的比值(B/A, C/A)都小于

它们二个抗运动症模型效用 ED_{50} 与本发明药物组合物效用 ED_{50} 的比值, 这表明上述三个药在相同抗运动病有效剂量下, 本发明药物组合物的副作用小于东莨菪碱和眩晕停。

二. 本发明药物组合物的预防晕船、晕车的效果:

对 90 名过去都有晕船史的海员自愿者和 165 名过去都有晕车史的医务人员的自愿者, 采用双盲、平行、随机对照法, 平均分为三组(晕船 30 人/组, 晕车 55 人/组), 在开船、开车之前 30 分钟, 分别按组服用含 α 构型盐酸苯环壬酯 2.0 毫克的本发明药物组合物/人, 安慰剂和眩晕停 25 毫克/人), 船在海浪 5 级, 涌 4 级的条件航行, 大桥车行驶在有上、下颠簸和急转弯的路面上分别行驶 2—4 小时, 观察预防效果, 结果见表 2。

表 2 本发明药物组合物等双盲平行对照试验预防晕船、晕车的效果

预防效果	组别	本发明药物组合物		安 慰 剂		眩 晕 停	
		n	%	n	%	n	%
总有效率	船	24	80.0**	0	0	23	76.7**
	车	48	87.3** Δ	9	16.4	35	63.6**
显效率	船	20	66.7**	0	0	20	66.7**
	车	33	60.0**	3	5.5	27	49.1**
无效率	船	3	10.0**	27	90.0	3	10.0**
	车	5	9.1**	33	60.0	10	18.2**

总有效率 = 显效率 + 有效率

** : 与安慰剂比较, $P < 0.01$; Δ : 与眩晕停比较, $P < 0.05$ 。

由表 2 可见, 本发明药物组合物和阳性对照药眩晕停一样, 在总有效率, 显效率和无效率上与安慰剂组相比都差别非常显著 ($P < 0.01$), 但本发明药物组合物防晕车的总有效率达 87.3%, 高于眩晕停的 63.6%, 统计学处理 $P < 0.05$ 。

三. 本发明药物组合物预防转椅引起的眼震电图和科里奥力加速刺激引起的胃电图变化效果:

采用(二)中的双盲、平等对照的实验方法并于旋转前 1 小时口服相同的药物剂量, 对 90 名自愿者分 3 组进行实验室转椅旋转试验和科里奥力加速度试验。转椅以加速度 $1^\circ/S^2$ 由 0 加速至 $90^\circ/S^2$, 观察旋转中和旋转后眼震电图。科里奥力加速度试验, 刺激 2 分钟后, 记录刺激时胃体胃窦电图, 结果见表 3。

表 3 本发明药物组合物预防转椅引起眼震电图和科里奥力加速刺激引起的胃电图变化效果

药 物 组 别	旋转中眼震(度/秒)	旋转后眼震(度/秒)	胃体胃电图幅度(μV)	胃窦胃电图幅度(μV)	
本发明药物组合物	服药前	10.2 ± 3.3	18.5 ± 8.5	540 ± 304	539 ± 301
	服药后	6.6 ± 2.6**	11.2 ± 6.2**	346 ± 178**	369 ± 184**
安慰剂	服药前	8.7 ± 4.1	17.2 ± 5.5	506 ± 212	518 ± 215
	服药后	7.5 ± 3.9	16.8 ± 5.5	457 ± 246	457 ± 257
眩晕停	服药前	8.9 ± 3.6	15.9 ± 6.2	563 ± 329	559 ± 333
	服药后	6.9 ± 3.4*	11.2 ± 6.2*	396 ± 227*	414 ± 265*

服药后与服药前比较: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

由表 3 可见,本发明药物组合物和阳性对照药眩晕停,在实验防旋转试验中,在减轻眼震电图和胃电图改变幅度上,都有明显的效果。本发明药物组合物组统计学处理 $P < 0.01$,眩晕停组 $P < 0.05$,而安慰剂组服药前后无明显差别 $P > 0.05$ 。