

丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照Ⅲ期临床试验

朱以诚 崔丽英 高山 樊东升 李继梅 牛俊英 詹青 秦新月 郑荣远
陈康宁 周华东 曾进胜 彭凯润 张兆辉 卢祖能 章军建 刘煜敏
张朝东 曲方 曹秉振 徐运 吴江 王宝军 杨期明 冯连元 胡兴越
潘小平 迟兆富 毕建忠 丁新生 柯开富 王为珍 董万利 孙红斌
李玲 王伟 董强 何俐 贾建平 陈应柱 刘俊艳 彭斌 倪俊 贺佳 马修强

【摘要】 目的 观察丁苯酞注射液对急性脑梗死患者的有效性和安全性。**方法** 多中心、随机、双盲双模拟、阳性药物平行对照Ⅲ期临床研究。共入组 552 例起病 48 h 内,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分为 6~25 分的急性缺血性卒中患者,其中丁苯酞注射液组和奥扎格雷钠注射液组分别为 370 例和 182 例。**结果** 丁苯酞组治疗前、治疗后第 8 天和第 15 天的 NIHSS 总评分分别为 8.64 ± 3.03 、 6.45 ± 3.88 和 4.71 ± 3.90 , Barthel 指数分别为 45.42 ± 20.82 、 55.60 ± 25.64 和 65.39 ± 26.85 , 治疗后第 15 天 NIHSS 评分及 Barthel 指数与治疗前评分的差值两组比较差异有统计学意义(Wilcoxon 秩和检验方法, $z = 2.21$, $P = 0.027$; $z = 2.50$, $P = 0.012$),在调整治疗前的 NIHSS 评分和既往有症状的卒中发生次数后,该差异仍存在,丁苯酞组优于奥扎格雷钠组。治疗后第 15 天丁苯酞组有效率显著高于奥扎格雷钠组($OR = 1.67$, 95% CI 1.15~2.42)。丁苯酞组和奥扎格雷钠组不良事件发生率差异无统计学意义,两组最常见不良事件为氨基转移酶升高,两组发生率差异无统计学意义(Fisher 确切概率法, 2.74% 与 4.44%, $P = 0.34$)。**结论** 丁苯酞注射液用于治疗急性脑梗死是有效和安全的,在第 15 天静脉给药结束时,其疗效优于奥扎格雷钠注射液。临床试验注册 中国临床试验注册中心(ChiCTR-TRC-09000483)。

【关键词】 脑梗死; 苯吡喃类; 随机对照试验

Safety and efficacy of administration of dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled trial Zhu Yicheng*, Cui

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.02

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院神经内科(朱以诚、崔丽英、高山、彭斌、倪俊);北京大学第三医院神经内科(樊东升);首都医科大学附属北京友谊医院神经内科(李继梅);中国人民解放军第二炮兵总医院神经内科(牛俊英);同济大学附属同济医院神经内科(詹青);重庆医科大学附属第一医院神经内科(秦新月);温州医学院附属第一医院神经内科(郑荣远);中国人民解放军第三军医大学第一附属医院西南医院神经内科(陈康宁);中国人民解放军第三军医大学第三附属医院大坪医院神经内科(周华东)、中山大学附属第一医院神经内科(曾进胜);广州军区广州总医院神经内科(彭凯润);武汉大学人民医院神经内科(张兆辉、卢祖能);武汉大学中南医院神经内科(章军建、刘煜敏);中国医科大学附属第一医院神经内科(张朝东);中国人民解放军沈阳军区总医院神经内科(曲方);中国人民解放军济南军区总医院神经内科(曹秉振);南京市鼓楼医院神经内科(徐运);吉林大学第一医院神经内科(吴江);包头市中心医院神经内科(王宝军);郴州市第一人民医院神经内科(杨期明);中国人民解放军白求恩国际和平医院神经内科(冯连元);浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科(胡兴越);广州市第一人民医院神经内科(潘小平);山东医科大学齐鲁医院神经内科(迟兆富);山西医科大学附属第二医院神经内科(毕建忠);南京医科大学附属第一医院神经内科(丁新生);南通大学附属医院神经内科(柯开富);上海市第一人民医院神经内科(王为珍);苏州大学附属第一医院神经内科(董万利);四川省人民医院神经内科(孙红斌);河北省人民医院神经内科(李玲);华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科(王伟);复旦大学附属华山医院神经内科(董强);四川大学华西医院神经内科(何俐);首都医科大学北京宣武医院神经内科(贾建平);江苏省苏北人民医院神经内科(陈应柱);河北医科大学附属第三医院神经内科(刘俊艳);第二军医大学卫生统计学教研室(贺佳、马修强)

通信作者:崔丽英,Email:pumhcui@sina.com

Liyang, Gao Shan, Fan Dongsheng, Li Jimei, Niu Junying, Zhan Qing, Qin Xinyue, Zheng Rongyuan, Chen Kangning, Zhou Huadong, Zeng Jinsheng, Peng Kairun, Zhang Zhaohui, Lu Zuneng, Zhang Junjian, Liu Yumin, Zhang Chaodong, Qu Fang, Cao Bingzhen, Xu Yun, Wu Jiang, Wang Baojun, Yang Qiming, Feng Lianyuan, Hu Xingyue, Pan Xiaoping, Chi Zhaofu, Bi Jianzhong, Ding Xinsheng, Ke Kaifu, Wang Weizhen, Dong Wanli, Sun Hongbin, Li Ling, Wang Wei, Dong Qiang, He Li, Jia Jianping, Chen Yingzhu, Liu Junyan, Peng Bin, Ni Jun, He Jia, Ma Xiuqiang. * Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
Corresponding author: Cui Liying, Email: pumchcuily@sina.cn

[Abstract] Objective To assess the efficacy and safety of dl-3-n-butylphthalide injection in acute ischemic stroke patients. **Methods** A randomized, double-blind, double-dummy trial enrolled 552 patients within 48 hours of onset of ischemic stroke in China. Patients were randomly assigned to receive 14-day infusion of dl-3-n-butylphthalide followed by dl-3-n-butylphthalide capsule, 14-day infusion of dl-3-n-butylphthalide followed by aspirin or 14-day infusion of ozagrel followed by aspirin. The efficacy measures were NIHSS score or Barthel index score at days 8 and days 15, respectively. **Results** Among the 515 subjects included in the efficacy analysis, 14 days of treatment with dl-3-n-butylphthalide was significantly associated with a favorable outcome than that in 14-day treatment with ozagrel as measured by NIHSS ($z = 2.21$, $P = 0.027$) and Barthel Index ($z = 2.50$, $P = 0.012$). The rate of adverse events was similar between two groups (2.74% vs 4.44%, $P = 0.34$). **Conclusion** This trial suggested that the 14-day treatment with dl-3-n-butylphthalide could improve outcomes at 15 days after stroke, and intravenous administration of dl-3-n-butylphthalide was safety. Trial registration Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR-TRC-09000483).

[Key words] Brain infarction; Benzofurans; Randomized controlled trial

丁苯酞 (dl-3-butylphthalide) 是我国自主研发的化学合成一类新药。自 1995 年起的动物实验研究显示, 丁苯酞可以增加缺血区脑血流量和缺血区毛细血管数量; 保护线粒体功能, 改善全脑缺血后能量代谢; 抑制氧自由基和提高抗氧化酶活性; 缩小局灶性脑缺血后梗死的面积, 减轻神经功能损伤的程度; 减轻脑水肿和对血脑屏障的损伤。通过作用于脑缺血病理的多个环节达到治疗作用^[1-3]。2002 年进行了丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死多中心、随机、双盲、安慰剂对照 II 期、III 期临床试验, 结果显示丁苯酞对缺血性脑卒中急性期患者安全有效^[4]。2010 年王德任等^[5]对当时发表的丁苯酞软胶囊随机对照试验进行系统评价, 发现 10 个临床试验采用临床神经功能缺损评分标准评估神经功能缺损试验, 共纳入 958 例患者, Meta 分析结果显示丁苯酞组神经功能改善优于对照组。丁苯酞软胶囊已被列入《中国急性脑梗死诊治指南 2010》指导用药^[6]。

由于丁苯酞为难溶药物, 软胶囊制剂的口服生物利用率仅为 15%, 推荐剂量为每日 6~8 粒, 因此部分脑梗死急性期患者因吞咽困难难以应用。为了便于临床应用, 国家食品药品监督管理局于 2003 年 10 月 22 日批准进行丁苯酞注射液的临床研究 (2003L03790)。为了确定其临床疗效及安全性, 由石家庄制药集团有限公司组织, 北京协和医院牵头, 于 2007 年 1 月至 2009 年 3 月在全国 37 家国家临床试验机构的神经内科专业组完成了丁苯酞注射液多中心、随机、双盲双模拟 III 期临床研究, 现报道如

下。

资料和方法

一、研究设计

本研究为多中心、随机、双盲双模拟、阳性药物平行对照 III 期临床研究, 用于评价丁苯酞注射液的临床疗效及安全性。由北京协和医院牵头, 全国 37 家国家临床试验机构的神经内科专业组共同完成了本试验。本临床研究经北京协和医院伦理委员会审核批准并得到伦理委员会批准件 (批准号: 0713) 后开始实施。

二、研究对象

1. 入选标准: 首次发病, 或既往有脑梗死病史但改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评分已恢复到 0~1 分之间; 发病时间在 48 h 以内的颈内动脉系统脑梗死; CT 检查排除颅内出血; 患者年龄 35~75 岁; 有明确神经系统定位体征, 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 为 6~25 分; 全部受试者均自愿接受临床试验并签署书面知情同意书。

2. 排除标准: 头颅 CT 所见颅内出血性疾病; 椎-基底动脉系统脑梗死、多发性腔隙性脑梗死病史和 (或) 重度脑白质疏松; 脑栓塞或疑似脑栓塞的患者伴有房室传导阻滞疾病、心房纤颤、心肌梗死、心脏瓣膜疾病、感染性心内膜炎、心率小于 50 次/min; 重度的意识障碍; 短暂性脑缺血发作; 患有严重高血压; 患有出血性倾向的疾病; 肝、肾功能障碍; 并发恶

性肿瘤或正在进行抗肿瘤治疗者;对芹菜、阿司匹林、研究药和对照药有过敏史或不能耐受者;妊娠期、哺乳期妇女;在知情同意取得日之前的 3 个月内参加过其他临床研究,或者正在参加其他临床研究。

三、分组及给药

计划入选 600 例受试者,实际入组 552 例。丁苯酞组(A 组)与奥扎格雷钠组(B 组)的例数分别为 370 例和 182 例,借助 SAS 统计分析系统随机安排 552 例受试者按 2:1 的比例随机分成 A 组(A1:A2 = 1:1)、B 组。即列出流水号和所对应的治疗分配,并按此编盲。采用中央随机化方式分组,随机化依据入选时中心及 NIHSS 总分分层进行(分为 6~9 分,10~14 分,15~19 分和 20~25 分 4 层),以保证各中心及两组患者病情严重程度均衡。

治疗分为两阶段。第一阶段为入组第 1~14 天,A 组静脉滴注丁苯酞注射液 25 mg/100 ml,空白奥扎格雷钠注射液 100 ml,每日上午、下午各 1 次;B 组静脉滴注奥扎格雷钠注射液 80 mg/100 ml,空白丁苯酞注射液 100 ml,每日上午、下午各 1 次。第二阶段为入组第 15~90 天,治疗组的患者在输液停止后进入 A1 或 A2 组,分组在本研究第一阶段入组时即被随机确定。A1 组口服恩必普软胶囊 100 mg/粒,每次 2 粒,每日 2 次,空白阿司匹林片顿服;A2 组口服阿司匹林片每日 100 mg 顿服,空白恩必普软胶囊,每次 2 粒,每日 2 次。B 组在本研究第一阶段入组时既被随机确定,在输液停止后给予阿司匹林片每日 100 mg 顿服,空白恩必普软胶囊每次 2 粒,每日 2 次。丁苯酞注射液及奥扎格雷钠注射液采用静脉滴注,每日 2 次。首先输注丁苯酞注射液或模拟液,再输注奥扎格雷钠模拟液或注射液,丁苯酞注射液或模拟液输液时间 50~70 min,二次输液间隔 6~8 h,使用统一配备的非聚氯乙烯输液器。

丁苯酞注射液由石药集团恩必普药业有限公司提供;批号 0612151;规格 25 mg/100 ml;空白丁苯酞注射液由北京双鹤药业股份有限公司提供;批号 0701204;规格 0.9 g 氯化钠/100 ml;奥扎格雷钠氯化钠注射液由石家庄四药有限公司提供;批号 061218164;规格 80 mg/100 ml;空白奥扎格雷钠注射液由石家庄四药有限公司提供;批号 070106167;规格 0.9 mg 氯化钠/100 ml。其他药物:阿司匹林片由石家庄欧意药业有限公司提供;批号 018060927,25 mg/片;恩必普软胶囊由石药集团恩必普药业有限公司提供;批号 070101;规格 100 mg/粒。

四、有效性评估

由研究者记录受试者试验前基本资料及病史,对受试者进行体格检查,头部 CT 检查,评定 NIHSS、Barthel 指数和 mRS。在用药后第 8、15 天,进行 NIHSS、BI、mRS 评分检查;于用药后第 30、90 天随访受试者,进行 BI、mRS 评分检查。我们主要报道研究第 1 阶段,即用药后第 8、15 天的研究结果。有效性分析主要依据全分析集病例(full analysis set, FAS),包括所有随机化入组的病例,至少服过 1 次药物,并有至少 1 次的疗效随访记录者。

五、安全性评估

生命体征在第一阶段每次随访时记录。实验室检查在第一阶段开始和结束时采集。心电图检查在第一阶段开始和结束时采集。研究者确定试验期间观察到的不良事件与试验药物的使用的关系。按照受试者发生的不良事件的具体情况和受试者的既往病史、伴发病情况以及伴随用药等情况进行综合分析,得到不良事件与药物的关系。安全性评价主要依据安全性分析集病例(safety set, SS),包括所有服过药并至少有一次安全性随访记录的病例。

六、统计学分析

采用治疗前的记录作为基线值,进行两组间的比较,如果某基线值差异有统计意义($\alpha = 0.05$)时,在主要疗效指标进行比较时考虑将其取为协变量,进行修正。根据资料的类型及分布特征,计数资料的两组比较主要采用 χ^2 检验或确切概率法;等级资料的两组比较采用 CMH 检验;计量资料的两组比较采用两独立样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验,组内前后比较采用配对 t 检验或 Wilcoxon 符号秩检验。除了单因素分析之外,采用控制中心效应的 CMH 检验及多因素的 Logistic 回归分析进行两组临床疗效的比较;采用协方差分析方法比较两组治疗前后 NIHSS 总评分变化值及 Barthel 指数总评分变化值的组间差异。不良反应采用统计描述方法,不良反应发生率采用 χ^2 检验或确切概率法。以上假设检验均为双侧检验, $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。统计分析采用 SAS9.1.3 统计软件包。

结 果

一、基线特征

第一阶段共有 37 个中心入组受试者 552 例,其中丁苯酞注射液组和奥扎格雷钠注射液组分别为 370 例和 182 例。丁苯酞组 32 例脱落(16 例因不良事件退出研究,16 例自动退出研究),奥扎格雷钠组

14 例脱落(7 例因不良事件退出,7 例自动退出)。两组脱落率差异无统计学意义($P = 0.504$)。进入 FAS 丁苯酞注射液组患者 343 例,奥扎格雷钠注射液组患者 172 例。

除既往有症状的卒中发生的次数外,两组患者的人口学特征、生命体征、实验室检查指标等分布相近,差异无统计学意义。两组患者基线时 NIHSS 评分差异无统计学意义($P = 0.999$)。患者基线资料见表 1。

表 1 丁苯酞注射液组和奥扎格雷钠注射液组患者基线临床资料

| 项目 | 丁苯酞注射液组 ($n =$) | 奥扎格雷钠注射液组 ($n = 182$) | 统计量 ^a | P 值 |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|------------------|-------|
| 年龄[岁, $M(Q_{25}, Q_{75})$] | 61(52,70) | 60(53,68) | 0.53 | 0.596 |
| 男性[例(%)] | 211(61.52) | 106(61.63) | | 1.000 |
| NIHSS[分, $M(Q_{25}, Q_{75})$] | 8(6,10) | 8(6,10) | 0.00 | 0.999 |
| 收缩压 [mmHg, $M(Q_{25}, Q_{75})$] | 150(135,165) | 150(140,169) | 1.52 | 0.130 |
| 舒张压 [mmHg, $M(Q_{25}, Q_{75})$] | 90(80,98) | 90(80,100) | 1.60 | 0.111 |
| 既往史 | | | | |
| 高血压史[例(%)] | 159(46.36) | 77(44.77) | | 0.779 |
| 糖尿病史[例(%)] | 179(52.19) | 89(51.74) | | 0.926 |
| 高脂血症史[例(%)] | 184(53.64) | 86(50.00) | | 0.455 |
| 冠心病史[例(%)] | 181(52.77) | 84(48.84) | | 0.402 |
| 卒中次数[M(范围)] | 0(0~4) | 0(0~2) | 2.52 | 0.012 |

注:^a非正态和或方差不齐计量资料采用 Wilcoxon 秩和检验方法,二分类计数资料两组比较用确切概率法计算,1 mmHg = 0.133 kPa

二、有效性分析

丁苯酞和奥扎格雷钠组治疗前、治疗后第 8 天和第 15 天的 NIHSS 总评分见表 2。同治疗前相比,两组治疗后第 8 天、15 天 NIHSS 总评分均数明显下降。采用符号秩检验,治疗后第 8 天,丁苯酞组 $s = 17595, P < 0.01$,奥扎格雷钠组 $s = 4684.50, P < 0.01$;治疗后第 15 天,丁苯酞组 $s = 24158, P < 0.01$,奥扎格雷钠组 $s = 6113, P < 0.01$ 。

丁苯酞和奥扎格雷钠组治疗前、治疗后第 8 天和第 15 天的 Barthel 指数总评分见表 2。同治疗前相比,两组治疗后第 8、15 天 Barthel 指数总评分明显升高(采用符号秩检验,治疗后第 8 天,丁苯酞组 $s = 13082, P < 0.01$,奥扎格雷钠组 $s = 2826, P < 0.01$;治疗后第 15 天,丁苯酞组 $s = 20390, P < 0.01$,奥扎格雷钠组 $s = 4641, P < 0.01$)。

治疗后第 15 天 NIHSS 评分及 Barthel 指数与治疗前评分的差值两组比较差异有统计学意义(Wilcoxon 秩和检验方法, $z = 2.21, P = 0.027$; $z = 2.50, P = 0.012$,表 2)。以治疗前的 NIHSS 评分和既往有症状的卒中发生的次数为协变量,协方差分析结果显示,疗后第 15 天时治疗前后 NIHSS 总评分变化值及 Barthel 指数总评分变化值两组差异有统计学意义($F = 7.18, P = 0.008, F = 5.43, P = 0.020$)。丁苯酞注射液组优于奥扎格雷钠注射液对照组。对 NIHSS 神经功能缺损各分项进行分析,结果显示上肢运动和感觉二项评分,丁苯酞注射液组显著优于奥扎格雷钠注射液对照组(Wilcoxon 秩和检验方法, $z = 2.06, P = 0.039$; $z = 2.71, P = 0.007$)。对 Barthel 指数各分项进行分析,结果显示患者独立进餐评分,丁苯酞注射液组显著优于奥扎格雷钠注射液对照组(Wilcoxon 秩和检验方法, $z = 2.31, P = 0.021$)。

治疗后第 15 天,丁苯酞组和奥扎格雷钠组的临床疗效评价结果见表 3。痊愈率(痊愈率 = 基本痊愈/总例数 $\times 100\%$)差异无统计学意义;疗后第 15 天,两组的有效率(有效率 = (基本痊愈 + 显著进步)/总例数 $\times 100\%$)丁苯酞组明显高于奥扎格雷钠组(表 3)。以既往有症状的卒中发生次数为协变量,Logistics 回归分析结果显示,疗后第 15 天丁苯酞组有效率显著高于奥扎格雷钠组($OR = 1.67, 95\% CI 1.15 \sim 2.42$)。

治疗后第 90 天,三组(A1, A2, B) mRS 评分为 0~1 分患者所占比例分别为 63.92%, 50.31% 和

表 2 治疗前后两组 NIHSS 评分及 Barthel 指数比较

| 项目 | NIHSS 评分 | | Barthel 指数 | |
|---------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| | 丁苯酞注射液组 | 奥扎格雷钠注射液组 | 丁苯酞注射液组 | 奥扎格雷钠注射液组 |
| 治疗前 | 8.64 \pm 3.03 | 8.60 \pm 3.01 | 45.42 \pm 20.82 | 49.01 \pm 21.61 |
| 治疗后第 8 天 | 6.45 \pm 3.88 | 6.49 \pm 4.01 | 55.60 \pm 25.64 | 58.14 \pm 24.64 |
| 治疗后第 15 天 | 4.71 \pm 3.90 | 5.16 \pm 4.01 | 65.39 \pm 26.85 | 66.10 \pm 24.42 |
| 治疗后第 8 天与治疗前变化率(%) | 26.65 \pm 37.26 | 27.10 \pm 32.07 ^a | 29.38 \pm 53.62 | 25.06 \pm 46.68 ^b |
| 治疗后第 15 天与治疗前变化率(%) | 47.51 \pm 40.49 | 43.64 \pm 33.68 ^c | 57.37 \pm 71.28 | 46.43 \pm 59.06 ^d |

注:组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验方法,^a $z = 0.20, P = 0.842$;^b $z = 1.40, P = 0.162$;^c $z = 2.21, P = 0.027$;^d $z = 2.50, P = 0.012$

45.96%, 两两比较采用 2 分割法, A1 组显著优于其他两组(A1 组与 A2 组比较, $\chi^2 = 6.03, P = 0.014$; A1 组与 B 组比较, $\chi^2 = 10.39, P = 0.001$)。

表 3 治疗后第 15 天与治疗前两组临床疗效评价结果比较[例(%)]

| 第 15 天疗效 | 丁苯酞注射液组 | 奥扎格雷钠注射液组 |
|-------------------|------------|-----------|
| 基本痊愈 ^a | 29(8.45) | 9(5.23) |
| 显著进步 | 189(55.10) | 79(45.93) |
| 进步 | 64(18.66) | 50(29.07) |
| 无变化 | 40(11.66) | 27(15.70) |
| 恶化 | 21(6.12) | 7(4.07) |
| 总有效 ^b | 218(63.56) | 88(51.16) |

注: 两组比较采用 CMH 检验, ^a $\chi_{CMH}^2 = 1.74, P = 0.188$;

^b $\chi_{CMH}^2 = 7.28; P = 0.007$

三、安全性分析

进入 SS 丁苯酞注射液组患者 365 例, 奥扎格雷钠注射液组患者 180 例。治疗 15 天内, 丁苯酞组 76 例和奥扎格雷钠组 30 例发生不良事件, 不良事件发生率分别为 20.82% (76/365) 和 16.67% (30/180), 发生率差异无统计学意义。试验组有 2 例发生严重不良事件, 发生率为 0.55% (2/365), 奥扎格雷钠组无严重不良事件。血清氨基转移酶升高是丁苯酞组及奥扎格雷钠组最常见的不良事件, 发生率分别为 2.74% (10/365) 和 4.44% (8/180), 两组相比差异无统计学意义 ($P = 0.314$)。其他观察到的不良事件还包括胸闷 0.82% (3/365)、纤维蛋白原升高 1.92% (7/365)、血小板异常 0.55% (2/365)、过敏性皮炎 0.27% (1/365) 等, 发生率均低且与奥扎格雷钠组相比差异无统计学意义(表 4)。

表 4 各种不良事件发生情况比较

| 名称 | 丁苯酞治疗组 | | 奥扎格雷钠治疗组 | | P 值 |
|---------|--------|---------|----------|---------|-------|
| | 例数 | 发生率 (%) | 例数 | 发生率 (%) | |
| 氨基转移酶升高 | 10 | 2.74 | 8 | 4.44 | 0.314 |
| 纤维蛋白原升高 | 7 | 1.92 | 5 | 2.78 | 0.543 |
| 尿常规异常 | 5 | 1.37 | 1 | 0.56 | 0.669 |
| 肺部感染 | 6 | 1.64 | 0 | 0.00 | 0.185 |
| 心电图改变 | 3 | 0.82 | 1 | 0.56 | 1.000 |
| 胸闷 | 3 | 0.82 | 0 | 0.00 | 0.554 |
| 血小板异常 | 2 | 0.55 | 1 | 0.56 | 1.000 |
| 腹泻 | 2 | 0.55 | 0 | 0.00 | 1.000 |
| 便潜血 | 1 | 0.27 | 0 | 0.00 | 1.000 |
| 过敏性皮炎 | 1 | 0.27 | 0 | 0.00 | 1.000 |
| 呼吸困难 | 1 | 0.27 | 0 | 0.00 | 1.000 |
| 肌酐尿素氮升高 | 1 | 0.27 | 0 | 0.00 | 1.000 |
| 皮疹 | 1 | 0.27 | 0 | 0.00 | 1.000 |
| 肾功能不全 | 1 | 0.27 | 0 | 0.00 | 1.000 |

注: 两组发生率比较采用 Fisher 确切概率法

讨 论

丁苯酞是一个在多年的动物实验中得到良好验证的缺血性脑血管病治疗药物^[1-3], 其口服软胶囊的治疗效果亦在多中心随机、双盲、安慰剂对照临床试验中得到验证^[4-5]。丁苯酞注射液的研发源于口服制剂较低的口服生物利用度, 以及中国人对静脉给药方式在脑血管病急性期治疗中的特殊心理认同。我们持续观察了治疗后 15、30 和 90 d 时的预后情况, 由于 15~90 d 的治疗分为 3 组, 因此 90 d 时的研究结果将另文分析报道。本文主要就 15 d 静脉给药结束时的治疗效果进行报道。

我们应用 15 d 时 NIHSS 评分变化值、Barthel 指数变化值以及治疗有效率和痊愈率作为疗效评价指标, 这一方法符合国内临床药物试验的基本要求。我们根据 NIHSS 评分分层随机, 应用双盲、双模拟的研究设计, 在统计分析阶段采用两次开盲, 保证了试验组和对照组患者入组时病情的均衡性, 同时保证了试验过程中的盲态。从第 1 阶段两组患者脱落率可以看出, 两组均有较好、且一致的依从性。

研究结果显示, 在第 15 天静脉给药结束时, 丁苯酞治疗组患者 NIHSS 评分变化值、Barthel 指数变化值以及治疗有效率均显著优于奥扎格雷钠组, 提示在静脉输液治疗结束时已观察到了丁苯酞治疗组的疗效。在基础研究中, 丁苯酞的药理作用显示为增加脑缺血区的灌注, 提高脑血管内皮的 NO 和 PGI2 水平, 保护神经细胞线粒体功能, 改善能量代谢, 减少脑自由基的生成, 这些作用机制可能与丁苯酞的急性期治疗效果相关^[7]。目前国际上在脑血管病治疗领域, 通常选用 90 d 时的功能预后 (mRS) 作为脑血管病治疗药物研究的终点指标^[8], 而本文着重报道了 15 d 神经功能缺损程度 (NIHSS 评分) 的结果, 并认为在严格保证试验盲态的前提下, 这一结果仍有重要意义, 主要有以下几方面原因: (1) 根据既往研究结果, 脑梗死急性期的神经功能缺损程度 (NIHSS 评分) 与今后的功能预后显著相关, 在治疗研究中也发现这样的趋势。例如在欧洲联合急性卒中研究 II 中 (European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS II), 在 30 d 看到溶栓治疗组 NIHSS 显著优于对照组, 虽 90 d 时 mRS 差异无统计学意义, 但有明显趋势^[9]; (2) 病后 90 d 时的功能预后与这段时间内的多种混杂因素相关, 绝对控制这些相关因素存在现实困难, 相应的治疗效果可能被之后的相关影响因素稀释; (3) 本研究第二阶段的结果

显示,90 d 时 mRS 在丁苯酞注射液序贯丁苯酞软胶囊治疗组显著优于奥扎格雷钠序贯阿司匹林治疗组,但由于 90 d 时的 mRS 可能并非单纯丁苯酞注射液治疗的效果,故研究组将另文分析报告。

丁苯酞软胶囊的临床研究发现,最重要的不良反应为轻-中度可恢复的氨基转移酶升高。在本研究中同样观察到 2.74% 的患者出现氨基转移酶升高,但这一比例显著低于丁苯酞软胶囊 III 期临床试验中 17.5% 的比例,同时与奥扎格雷钠组相比差异无统计学意义^[4]。分析原因可能为,丁苯酞软胶囊口服后大部分经门静脉在肝脏内代谢,发生较为显著的首过作用,进入血液循环的有效药量明显减少,而丁苯酞注射液可避免首过作用,因此给药剂量明显低于口服给药。这一肝脏内代谢过程可能是口服给药氨基转移酶升高重于静脉给药的主要原因。因此,从现有研究结果看丁苯酞的对氨基转移酶的影响可能与给药途径亦存在一定关系。其他观察到的不良事件还包括胸闷(0.82%)、血小板异常(0.55%)、过敏性皮炎(0.27%)、呼吸困难(0.27%)等,发生率均低且与奥扎格雷钠组相比差异无统计学意义,因此本研究结果显示丁苯酞注射液在脑梗死急性期治疗中是安全的。

综上所述,丁苯酞注射液用于治疗急性脑梗死是有效和安全的,在第 15 天静脉给药结束时,其疗

效优于奥扎格雷钠注射液。

参 考 文 献

- [1] Zhang Y, Wang L, Li J, et al. 2-(1-Hydroxypentyl)-benzoate increases cerebral blood flow and reduces infarct volume in rats model of transient focal cerebral ischemia[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317:973-979.
- [2] Liu CL, Liao SJ, Zeng JS, et al. dl-3-n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 260:106-113.
- [3] Peng Y, Xu S, Chen G, et al. l-3-n-Butylphthalide improves cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321:902-910.
- [4] 崔丽英,刘秀琴,朱以诚,等. dl-正丁基苯酞治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究[J]. *中华神经科杂志*, 2005, 38:251-254.
- [5] 王德任,刘鸣,吴波,等. 丁苯酞治疗急性缺血性卒中随机对照试验的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10:189-195.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43:146-153.
- [7] Xu HL, Feng YP. Effects of 3-n-butylphthalide on production of vasoactive substances by cerebral and aortic endothelial cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1999, 20:929-933.
- [8] Roberts L, Counsell C. Assessment of clinical outcomes in acute stroke trials[J]. *Stroke*, 1998, 29:986-991.
- [9] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II) [J]. *Lancet*, 1998, 352:1245-1251.

(收稿日期:2013-06-18)

(本文编辑:包雅琳)