

· 新药述评 ·

脑血管病治疗药物丁苯酞注射液的药理与临床研究评价

徐 蓓, 赵志刚

(首都医科大学附属北京天坛医院药剂科, 北京 100050)

[摘要] 丁苯酞是我国原创的抗脑缺血新化学实体药物, 属国家 I 类新药, 具有保护线粒体和改善微循环的独特作用。丁苯酞软胶囊剂目前在临床用于急性缺血性脑卒中的治疗。丁苯酞注射液的开发弥补了丁苯酞软胶囊剂在治疗中尚存在的某些不足, 如吞咽困难患者服药不便及口服生物利用度不理想。现对其药理作用、药动学、药物经济学以及对急性缺血性脑卒中的疗效和安全性进行综述。

[关键词] 丁苯酞注射液; 急性缺血性脑卒中; 药理作用; 临床评价; 药物经济学

[中图分类号] R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2011)11-0947-04

Butylphthalide injection, an innovative drug originated in China for the treatment of ischemic stroke

XU Bei, ZHAO Zhigang

(Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[Abstract] Butylphthalide, a class I innovative drug of new chemical entities in China, has anti-cerebral ischemic effect through mitochondrial protection and microcirculation improvement. It was approved by States Food and Drug Administration for the treatment of acute ischemic stroke. Butylphthalide injection was developed to overcome the inconvenience of soft capsule for stroke patients with dysphagia and to improve its bioavailability. In this paper, we reviewed the pharmacology, pharmacokinetics, pharmacoeconomics, clinical efficacy and safety of butylphthalide injection.

[Key words] butylphthalide injection, acute ischemic stroke, pharmacology, clinic evaluation, pharmacoeconomics

丁苯酞 (butylphthalide, NBP, 商品名: 恩必普) 是继青蒿素和双环醇之后又一例由我国原创的新化学实体药物, 由石药集团恩必普药业研发, 具有全新作用机理的脑血管病治疗药物。丁苯酞在常温下为一种淡黄色或者无色粘稠的油状液体, 其化学名为: dl-3-丁基-1(1H)-异苯并呋喃酮, 分子式为: $C_{12}H_{14}O_2$, 相对分子质量: 190.24, 结构式见图 1。丁苯酞软胶囊剂于 2005 年 2 月获得国家食品药品监督管理局 (SFDA) 批准用于急性缺血性脑卒中。然而, 在临床中应用软胶囊剂型尚存在一些不足。首先, 急性期脑卒中的重症患者以及脑外伤患者可能伴有吞咽

困难, 急性期意识清楚的患者中 64% ~ 90% 的有吞咽困难, 其中 22% ~ 42% 有误吸, 这些患者口服给药依从性差^[1]。另外, 丁苯酞口服生物利用度不理想^[2], 软胶囊的外壳明胶在长期 (大于 3 年) 存放过程中易老化, 影响在胃中的崩解度, 从而可能对药物作用产生不良影响。因此探讨静脉内给药的新剂型就显得十分重要。

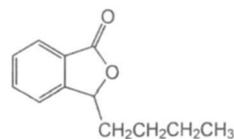


图 1 丁苯酞结构式

丁苯酞氯化钠注射液 (商品名: 恩必普注射液)

[作者简介] 徐蓓, 女, 药师, 主要从事医院药学研究。联系电话: (010) 67096858 E-mail: xu0632@ gmail.com.

[通讯作者] 赵志刚, 男, 主任药师, 主要从事医院药学/临床药理研究。联系电话: (010) 67098036 E-mail: 1022zzg@ sina.com.

于 2010 年 4 月通过 SFDA 批准上市。丁苯酞本身为脂溶性药物,为了解决此药物在剂型上的问题,恩必普药业引进了新型药用辅料——羟丙基- β -环糊精,以分子包裹的方法,使药物能够在水溶液中溶解,从而达到静脉内给药的目的。本文将从药理学、药动学和临床研究、安全性、药物经济学等方面对该药进行介绍。

1 药理作用

1.1 抗脑缺血作用

丁苯酞被批准用于急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损的改善,具有保护线粒体和改善微循环的独特作用。丁苯酞在脑损伤的多个病理环节发挥抗脑缺血作用:① 缩小缺血脑组织的梗塞面积,减轻脑水肿、中性粒细胞浸润以及炎症细胞因子的释放^[3-5]。② 改善大脑中动脉栓塞以及蛛网膜下腔出血模型大鼠脑能量代谢和缺血区的微循环和血流量^[6-7]。③ 减少氧化应激损伤,保护线粒体,抑制神经细胞和血管内皮细胞的坏死和凋亡^[5,8]。④ 抗血小板聚集和抗脑血栓形成作用^[9-10]。

丁苯酞药理作用的分子机制可能是通过多种通路产生神经保护的作用。丁苯酞能够降低缺血脑组织 MAPK 通路 JNK 和 p38 激酶的磷酸化水平,抑制细胞色素 c 和凋亡诱导因子自线粒体的释放,抑制 caspase-3 和 caspase-9 激酶的活化,从而抑制细胞的凋亡^[5]。另外,丁苯酞增强血管内皮生长因子(VEGF)以及缺氧诱导因子(HIF-1 α)的表达,促进缺血组织血管新生,恢复缺血半暗带血流量^[11]。丁苯酞还能激活双孔钾通道家族中的 TREK-1 离子通道,降低脑内谷氨酸水平,减轻缺氧诱导的兴奋性毒性^[12]。抗血小板聚集的作用机制可能是对血小板释放 5 羟色胺进行调节完成的^[13]。

1.2 抗退行性神经疾病作用

保护线粒体和改善微循环的作用使丁苯酞治疗退行性神经系统疾病的研究日趋完善。丁苯酞对慢性全脑低灌注、 β 淀粉样蛋白、衰老诱导的大鼠认知功能损害有改善作用^[14-17],减轻 β 淀粉样蛋白诱导的神经细胞损伤^[18],抑制淀粉样前体蛋白水解为 β 淀粉样蛋白^[19],对糖尿病并发的脑损伤有保护作用^[20]。

2 药动学^[21]

大鼠静脉给予丁苯酞 5, 10, 20 mg kg^{-1} 3 个剂量的药动学研究表明,丁苯酞在大鼠体内消除较快,消除半衰期分别为 40.5, 44.2 和 40.3 min, 浓度-时间曲线下面积 $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ 分别为 158.277, 507

$\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。 $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ 与剂量呈正相关,相关系数为 0.9994 呈现一级动力学特征。组织分布试验表明大鼠静脉给予丁苯酞 10 mg kg^{-1} 后,丁苯酞分布迅速,主要分布在脂肪、脑、肝、肾、睾丸等组织中,给药后 10 min 组织的药物含量较高,给药后 60 min 脂肪、卵巢、子宫等组织的药物含量有所增加,给药后 90 min 大部分组织药物含量均有明显降低,表明它在组织中的消除也较快。给药后 48 h 内原形药经尿、粪排泄仅占给药总量的 3.16%,其中尿中有 1.31%,粪中有 1.83%,从胆汁中排泄约为 0.029%。

丁苯酞 I 期临床试验结果表明,经静脉给予 20, 40, 80 mg 丁苯酞氯化钠注射液 100 mL, 达峰时间 T_{max} 中位数分别为 0.84, 0.84 和 1.00 h, 达峰浓度 C_{max} 约为 199.5, 378.7, 847.4 ng mL^{-1} , 血浆半衰期约为 6.10, 8.84, 9.63 h, 丁苯酞注射剂型的研制有助于解决口服剂型绝对生物利用度低的问题,这样在临床治疗保证治疗缺血性脑卒中患者的疗效。另外,注射剂型具有依从性高的优点。

3 临床疗效评价

丁苯酞软胶囊的临床治疗效果已在多个临床试验中得到验证。在一项中度急性缺血性卒中多中心开放临床研究中,以复方丹参注射液为基础用药,丁苯酞组在治疗后 d 11 和 d 21 能改善患者的神经功能缺损量表评分和生活能力状态量表的评分,较对照组有显著差异^[22]。另外一项中度急性脑缺血性卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究得到了相似的结果^[23]。丁苯酞软胶囊与阿司匹林治疗急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲双模拟对照研究结果显示:丁苯酞和阿司匹林组治疗后 d 11 和 d 21 组间 NHSS 总评分、NHSS 总评分差值、Barthel 指数比较差异有统计学意义,丁苯酞组优于阿司匹林组。两组治疗后 d 90 Barthel 指数比较无统计学意义。丁苯酞和阿司匹林 d 11 有效率分别为 59.8% 和 42.4%; d 21 有效率分别为 74.7% 和 60.9%, 且具有统计学意义。各项研究提示:丁苯酞可用于急性缺血性脑卒中的治疗,为由于胃肠道疾病而不能使用阿司匹林的患者提供了可选择的药物^[24]。软胶囊需要口服给药方式,因此在临床研究中选择了神经功能缺失评分在 16~30 分、发病在 72 h 以内、无意识障碍、检查能够合作、吞咽功能正常、病情视为中度的急性颈内动脉系统脑卒中患者。丁苯酞软胶囊临床效果得到了确证的同时也带来了注射剂型研究的需要。

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Ⅱ期临床试验,患者552例,其中丁苯酞组与奥扎格雷钠组分别为370例和182例。丁苯酞注射液组及奥扎格雷钠注射液组治疗后d8、d15 NIHSS总评分均数有所下降,BI总评分均数升高,治疗前后组内二项评分前后差值及变化率丁苯酞组优于奥扎格雷钠组,有统计学意义($P < 0.001$);对试验组和对照组治疗后15d的痊愈率及有效率(有效率为基本痊愈+显著进步),进行统计分析,试验组和对照组的痊愈率差异无统计学意义;有效率丁苯酞组优于奥扎格雷钠组($P = 0.007$)。治疗前后日常生活活动分级均有明显改善($P < 0.001$)。d90 mRS评分,全程使用丁苯酞组优于非全程使用组和奥扎格雷钠组,且有统计学意义^[25]。

丁苯酞注射液用于治疗急性脑梗死疗效确切,在急性期治疗时,其疗效优于奥扎格雷钠注射液(NHSS和Barthel评分)。另外,恢复期继续使用丁苯酞胶囊,能够进一步促进脑缺血的神经功能恢复和提高受试者全面的工作和生活能力(mRS评分)。

4 安全性评价

急性毒性试验结果显示,比格犬单次静脉注射过量的丁苯酞注射液后,动物主要表现为全身肌肉先出现强直、肌颤、抽搐,后出现肌肉松弛、肌无力、四肢瘫痪、头部晃动、眼球震颤、眼睑下垂、共济失调、流涎、伸舌、大量呕吐等。比格犬单次静脉给药的近似致死剂量为 $182.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。连续静脉给药60d在中($6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、高($18 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)剂量下可使动物在给药过程中出现流涎、伸舌、呕吐、肌肉强直、步态不稳等毒性反应,但这一反应仅持续3~5min。给药过程中出现的毒性反应,其发生的动物数、发生频率、发生程度与剂量之间存在明显关系。中剂量组在停药后各症状恢复,为可逆性毒性反应剂量。同时组织学检查结果各剂量组发生组织病理学改变的动物数及程度与剂量呈明显的正相关^[21]。

在临床试验中发现的不良事件主要有:轻度双眼不适、困倦思睡、肢体酸软、头部昏沉感、心率减慢、胸闷、AST和ALT升高、血液血小板和出血凝血障碍、皮疹、过敏性皮炎、肌酐和尿素氮升高等。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Ⅱ期临床试验中^[25],重要不良事件(脑梗塞后出血、肺部感染、血小板降低、右侧肢体瘫痪加重、诊断干燥综合征并加重、多形红斑性药疹、尿路感染),共发生7例次,重要不良事件的发生率为

1.92%。丁苯酞注射液组和奥扎格雷钠注射液对照组不良反应发生率分别为6.03%和7.22%,各组不良反应的发生率差异无统计学意义。各不良反应发生率为:转氨酶升高(2.74%)、胸闷(0.82%)、血小板异常(0.55%)、过敏性皮炎(0.27%)、呼吸困难(0.27%)、肌酐尿素氮升高(0.55%)、皮疹(0.27%)、头痛(0.27%)和头晕(0.27%)。

5 药物经济学

丁苯酞注射液Ⅱ期临床试验中嵌入了药物经济学评价,选择奥扎格雷钠注射液作为对照。以EQ-5D的测量效用值测算出质量调整生命年(QALY)为结果点,每一个QALY的获得节约成本1.17万元,增量分析后发现,奥扎格雷钠组若要比丁苯酞组增加一个QALY需增加成本45.2万元,说明丁苯酞治疗组具有明显的经济性优势^[26]。

采用Markov模型分析A1组(丁苯酞氯化钠注射液治疗14d后用丁苯酞软胶囊治疗76d)、A2组(丁苯酞氯化钠注射液治疗14d后用阿司匹林片治疗76d)、B组(奥扎格雷钠注射液治疗14d后用阿司匹林片治疗76d)疾病达到稳定状态的时间周期、长期成本以及成本-效果比。A1组最先达到稳定状态,比A2、B组早1个周期。A1组达到稳定状态时所需成本为7.94万元,比A2组多0.14万元, B组花费最多为8.58万元, A2组具有相对成本优势。达到稳定状态时, A1组的健康状况的成本-效果比为8.63, A2组为8.21, B组为9.64, A1、A2组药物的经济效果比B组好, A2组稍好于A1组。但是A1组最先达到稳定状况,比A2组提前1个周期(60d)使患者达到痊愈,所以A1组治疗方案即丁苯酞氯化钠注射液+丁苯酞软胶囊是较为经济的选择^[27]。

6 注意事项

药物可能有减慢心律的不良反应,心动过缓和病窦综合征患者应慎用。药物对血小板功能有抑制作用,有严重出血倾向者慎用。

药物辅料羟丙基- β -环糊精的使用大幅提高了丁苯酞的水溶性,且在注射前用缓冲液或葡萄糖溶液进行稀释药品也不会析出。但是羟丙基- β -环糊精通过肾小球滤过清除,肌酐清除率 $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者应慎用^[28]。

聚氯乙烯(PVC)输液器对丁苯酞有明显的吸附作用,故输注本品应使用聚乙烯(PE)输液器。

7 结语

在缺血性脑血管病急性期治疗方面的药物非常有限,国内外循证医学证实有效的口服药物只有阿司匹林和氯吡格雷。丁苯酞经多年的动物实验研究证明对急性缺血性脑卒中有独特的治疗作用,而且其 I, II, III 期临床研究结果表明了该药对急性缺血性脑卒中疗效显著,具有良好的安全性。丁苯酞在 2005 年成为《中国脑血管病防治指南》的推荐用药,2010 年被列入《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG Y, WANG L, LI J *et al*. 2-(1-Hydroxypropyl)-benzoate increases cerebral blood flow and reduces infarct volume in rats model of transient focal cerebral ischemia [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(3): 973-979
- [2] ZHAO C, HE Z, CUI *et al*. Determination of 3-*ir*-butylphthalide in rabbit plasma by HPLC with fluorescence detection and its application in pharmacokinetic study [J]. *Bimed Chromatogr*, 2003, 17(6): 391-395.
- [3] DENG W, FENG Y. Effect of d3-*ir*-butylphthalide on brain edema in rats subjected to focal cerebral ischemia [J]. *Chin Med Sci J*, 1997, 12(2): 102-106.
- [4] XU HL, FENG YP. Inhibitory effects of diast 3-*n*-butylphthalide on inflammation following focal ischemic brain injury in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(5): 433-438
- [5] LI J, LIY, OGLE M, *et al*. D3-*ir*-butylphthalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the jnk pathway [J]. *Brain Res*, 2010, (1359): 216-226
- [6] CHONG Z, FENG Y. Protective effects of d3-*n*-butylphthalide on changes of regional cerebral blood flow and blood brain barrier damage following experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Chin Med J (Engl)*, 1998, 111(9): 858-860
- [7] CHONG Z, FENG Y. D3-*n*-butylphthalide reduces brain damage in mice with closed head injury [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2000, 113(7): 613-616.
- [8] LIL, ZHANG B, TAO Y, *et al*. D3-*n*-butylphthalide protects endothelial cells against oxidative/nitrosative stress, mitochondrial damage and subsequent cell death after oxygen glucose deprivation *in vitro* [J]. *Brain Res*, 2009, (1290): 91-101
- [9] YANG H, HU GY, CHEN J *et al*. Synthesis, resolution and antiplatelet activity of 3-substituted 1(3h)-isobenzofuranone [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(18): 5210-5213.
- [10] PENG Y, ZENG X, FENG Y, *et al*. Antiplatelet and antithrombotic activity of 3-*n*-butylphthalide in rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 43(6): 876-881.
- [11] LIAO SJ, LIN JW, PEIZ, *et al*. Enhanced angiogenesis with d3-3-*ir*-butylphthalide treatment after focal cerebral ischemia in hrsp [J]. *Brain Res*, 2009, (1289): 69-78
- [12] JI XC, ZHAO WH, CAO DX, *et al*. Novel neuroprotectant chiral 3-*ir*-butylphthalide inhibits tandem-pore domain potassium channel *trk-1* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(2): 182-187.
- [13] ZHU XZ, LIXY, LIU J. Recent pharmacological studies on natural products in china [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 500(1-3): 221-230.
- [14] 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(3): 902-910
- [15] MA S, XU S, LIU B, *et al*. Long term treatment of 3-*n*-butylphthalide attenuated neurodegenerative changes in aged rats [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2009, 379(6): 565-574
- [16] PENG Y, XING C, XU S, *et al*. L-3-*ir*-butylphthalide improves cognitive impairment induced by intracerebroventricular infusion of amyloid beta peptide in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 621(1-3): 38-45.
- [17] PENG Y, SUN J, HON S, *et al*. L-3-*ir*-butylphthalide improves cognitive impairment and reduces amyloid beta in a transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(24): 8180-8189.
- [18] PENG Y, XING C, LEMERE CA, *et al*. L-3-*ir*-butylphthalide ameliorates beta-amyloid induced neuronal toxicity in cultured neuronal cells [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 434(2): 224-229
- [19] PENG Y, HU Y, XU S, *et al*. L-3-*ir*-butylphthalide regulates amyloid precursor protein processing by pkc and mapk pathways in sk-ns-1 cells over-expressing wild type human app695 [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 487(2): 211-216
- [20] ZHANG T, JIA W, SUN X. 3-*n*-butylphthalide (nbp) reduces apoptosis and enhances vascular endothelial growth factor (vegf) up-regulation in diabetic rats [J]. *Neurol Res*, 2010, 32(4): 390-396
- [21] 叶仲凯. 丁苯酞的人体药代动力学研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2004.
- [22] 崔丽英, 李舜伟, 吕传真, 等. 恩必普软胶囊治疗中度急性缺血性卒中的多中心开放临床研究 [J]. 中国脑血管病杂志, 2005, 2(3): 112-115
- [23] 崔丽英, 刘秀琴, 朱以诚, 等. d3-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(4): 251-254.
- [24] 崔丽英, 李舜伟, 张微微, 等. d3-正丁基苯酞软胶囊与阿司匹林治疗急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲模拟对照研究 [J]. 中华神经科杂志, 2008, 41(11): 727-730.
- [25] 中华医学会. 第 12 届全国神经病学学术会议论文集 [C]. 北京: 2009
- [26] 中国药学会. 2010 年中国药学会第十届中国药师周论文集 [C]. 天津: 2010.
- [27] 王曼, 杜珺, 张方. 急性脑缺血性脑卒中的成本-效果分析——基于中国人群的 Markov 矩阵分析 [J]. 中国药房, 2010, 21(34): 3174-3177
- [28] 胡式高, 孙备, 杨士友. 羟丙基-β-环糊精在注射剂中的应用研究进展 [J]. 中国药业, 2010, 19(13): 1-3

编辑: 况扶华 接受日期: 2011-05-03