

# 丁基苯酞的药理及临床研究进展

秦荣新, 梁健成(广西柳州市人民医院临床药学 柳州 545001)

**摘要:** 丁基苯酞是一种多靶点抗脑缺血药物, 主要用于治疗轻、中度急性缺血性脑卒中。本品是我国脑血管病治疗领域第一个拥有自主知识产权的国家一类新药。现对其药理作用、药代动力学、临床应用、不良反应、注意事项等做一综述。

**关键词:** 丁基苯酞; 缺血性; 脑卒中

中图分类号: R969.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-3765(2009)-01-0100-02

## Advance in pharmacological and clinical research of Butylphthalide

QIN Rong-xin, LIANG Jian-cheng(The People's Hospital of Liuzhou, Liuzhou 545001, China)

**ABSTRACT:** Butylphthalide is a multiple target drug for the treatment of acute mild to moderate ischemic cerebral stroke. It is the first Class I new medicine in brain-vessel field of China. This paper summarizes the mechanism, pharmacokinetics, clinical application, adverse reactions, warnings and precautions.

**KEY WORDS:** Butylphthalide; Ischemic; Cerebral stroke

丁基苯酞(Butylphthalide, 商品名: 恩必普)是石药集团恩必普药业有限公司研发生产的我国脑血管病治疗领域第一个拥有自主知识产权的国家一类新药。化学名是消旋-3-正丁基苯酞, 化学式是  $C_{12}H_{14}O_2$ , 相对分子量是 190.24。它是国家自然科学基金重大项目成果绿色植物性药品, 具有出色的安全性单一结构, 同时具有多种药理作用, 全面治疗缺血性脑卒中明显减少梗塞后神经功能缺失、改善患者生活能力状态, 是我国于 2004 年 11 月批准上市的。

### 1 药理作用

丁基苯酞与芹菜籽中提取的左旋芹菜甲素的结构相同, 为其人工合成的消旋体<sup>[1]</sup>。临床研究结果表明, 丁基苯酞与丹参注射液静脉滴注联合应用对急性缺血性脑卒中患者的中枢神经功能的损伤有改善作用, 可促进患者功能恢复。动物药理学研究提示, 本品可阻断缺血性脑卒中所致脑损伤的多个病理环节, 具有较强的抗脑缺血和脑保护作用, 尤其是能够明显提高缺血小鼠脑内 ATP 和磷酸肌酸水平, 明显缩小大鼠局部脑缺血的梗塞面积, 减轻脑水肿, 改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环和血流量, 抑制神经细胞凋亡, 并具有抗脑血栓形成和抗血小板聚集作用<sup>[2-5]</sup>。另有文献表明, 丁基苯酞通过影响花生四烯酸(AA)代谢, 选择性抑制 AA 及其代谢产物介导的多种病理生理过程, 可以解除微血管痉挛, 抑制血小板聚集, 抑制 TXA<sub>2</sub> 的合成, 清除自由基等, 从而通过多途径, 多环节阻断脑缺血引起的病理生理发展过程, 保护神经元, 修复神经功能<sup>[6]</sup>。

### 2 药代动力学

**作者简介:** 秦荣新, 男(1974.4.)。毕业于沈阳药科大学。职称: 主管药师, 主管医院制剂, 最高学历: 研究生, 联系电话: 13152520065, 0772-2855334

单次口服 100mg、200mg 和 400mg 丁基苯酞软胶囊后, 丁基苯酞血浆平均达峰时间分别为 0.88, 1.25 和 1.25h; 平均峰浓度分别为  $78.7 \pm 115.8$ ,  $204.7 \pm 149.0$ , 和  $726.6 \pm 578.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; 平均消除半衰期分别为  $12.46 \pm 2.5$ ,  $11.84 \pm 4.09$ ,  $7.52 \pm 1.32 \text{ h}$ ; 平均  $AUC_{0-\infty}$  分别  $93.2 \pm 114.0$ ,  $323.8 \pm 201.0$ ,  $1314.2 \pm 965.7 \text{ ng} \cdot (\text{h} \cdot \text{mL})$ 。

餐后给予 200mg 丁基苯酞, 达峰时间从约 1h 推迟至约 4 小时; 达峰浓度从  $204.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  降至  $67.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; 平均  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  分别从  $323.8 \text{ ng} \cdot (\text{h} \cdot \text{mL})$  和  $460.5 \text{ ng} \cdot (\text{h} \cdot \text{mL})$  减少到  $136.8 \text{ ng} \cdot (\text{h} \cdot \text{mL})$  和  $193.6 \text{ ng} \cdot (\text{h} \cdot \text{mL})$ 。空腹和餐后给予 200mg 丁基苯酞在  $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  均有统计学显著差异( $P < 0.05$ ), 说明食物影响丁基苯酞的吸收。

每天口服 4 次, 每次 200mg, 共服药 13 次, 结果显示: 在第一天和第五天第一次口服 200mg 丁基苯酞软胶囊后, 丁基苯酞的血浆平均达峰时间分别为  $1.25 \pm 1.07$  和  $0.88 \pm 0.75 \text{ h}$ , 平均消除半衰期分别为  $8.47 \pm 1.81$  和  $16.42 \pm 8.03 \text{ h}$ ; 平均峰浓度分别为  $273.5 \pm 278.4$  和  $209.7 \pm 0.208 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。平均  $AUC_{0-t}$  分别为  $429.8 \pm 376.9$  和  $628.9 \pm 410.0 \text{ ng} \cdot (\text{h} \cdot \text{mL})$ 。在连续给药共 13 次后, 平均观察累积比为  $0.98 \pm 0.52$ , 平均稳态累积比为  $1.18 \pm 0.83$ , 这表明在达到预期的稳态浓度时丁基苯酞只有轻微蓄积<sup>[7]</sup>。

### 3 临床应用

Ⅱ、Ⅲ期临床研究<sup>[7]</sup>: Ⅱ期临床试验采用随机、双盲、安慰剂对照方法, 选择首次发病、时间在 72h 以内的急性中度(神经功能缺失评分 16~30 分)颈内动脉系统脑梗塞患者, 以复方丹参注射液作为基础用药辅助治疗 14d, 受试者服用丁基苯酞软胶囊或空白软胶囊 20d, 治疗期间禁用其他治疗急性脑梗塞药物, 共完成有效病例 190 例, 丁基苯酞组 91 例, 对照组 99 例, 丁基苯酞组总有效率(神经功能缺损评分减少  $\geq$

46%)为70.3%,对照组总有效率为40.4%:对两组受试者在神经功能改善和生活能力改善两个方面进行统计后显示,两组具有显著性差异( $P < 0.005$ )。进一步分析发现丁苯酞组受试者治疗前、治疗后第十一天、第二十一天的神经功能和生活能力的改善,相互间均有显著性差异( $P < 0.005$ ),说明该药的疗效能持续到21d。Ⅲ期临床试验采用了多中心开放试验,以进一步观察丁苯酞软胶囊在急性缺血性脑卒中早期治疗中的疗效及安全性,受试者的选择和治疗方法同Ⅱ期临床研究,丁苯酞组共完成研究有效病例282例,丁苯酞组总有效率为63.9%,受试者治疗前、治疗后第十一天、第二十一天的神经功能和生活能力的改善,相互间均有显著差异( $P < 0.005$ ),说明该药的疗效能持续到21d。

罗艳利等<sup>[8]</sup>在报导丁苯酞对急性脑梗死患者血清C-反应蛋白(CRP)的影响中,急性脑梗死患者血清CRP质量浓度明显高于正常对照组,治疗2周后CRP均显著下降,且丁苯酞组低于常规治疗组,两组比较差异有显著性意义( $P < 0.01$ )。说明早期应用丁苯酞可以显著降低急性脑梗死患者血清CRP质量浓度,减轻炎症反应,对改善脑梗死病情及预后具有重要价值。崔丽英等<sup>[9]</sup>对144例脑梗死患者进行了多中心、随机、对照、开放研究(Ⅰ组),其中用药组每次口服丁苯酞软胶囊200mg,1日4次,一个疗程为20d;对照组用安慰剂替代丁苯酞软胶囊。对299例患者进行多中心开放研究(Ⅱ组),服药方法同Ⅰ组用药组,两组患者基础用药均为复方丹参注射液。Ⅰ组和Ⅱ组总有效率分别为73.1%和63.9%,治疗后第十一天和第二十一天的神经功能缺损量表评分和生活能力状态量表的评分较治疗前,差异均有显著意义( $P < 0.05$ )。丁苯酞软胶囊对中度急性缺血性卒中的急性期疗效显著,临床应用安全。李晓玲<sup>[10]</sup>在用恩必普软胶囊(治疗组)与复方丹参片(对照组),治疗慢性脑供血不足的临床疗效及对慢性脑供血不足病人认知功能改善的影响中,得出治疗组总有效率为70%,对照组总有效率为53.3%,两组治疗后比较差异有显著意义( $P < 0.05$ ),恩必普软胶囊对慢性脑供血不足病人是安全有效。韩海平等<sup>[11]</sup>用丁苯酞软胶囊治疗发病72h内住院的急性脑梗死患者100例,丁苯酞的总有效率达87%,明显优于对照组61%。常乐军<sup>[12]</sup>用丁苯酞联合低分子肝素钙治疗短暂性脑缺血发作75例,发现总有效率94.7%,对照组总有效率54.1%,丁苯酞联合低分子肝素钙治疗短暂性脑缺血发作有积极疗效,且不良反应小,可安全。

张进,蒋青青<sup>[13]</sup>报导的一项旨在考察dl-3-正丁基苯酞(恩必普)软胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性实验,选择87例首次发作的急性脑梗死患者,分成治疗组40例、对照组47例。治疗组用dl-3-正丁基苯酞软胶囊及复方丹参注射液,每次口服200mg,1日3次。对照组单用复方丹参注射液。结果治疗组与对照组治疗后第十一天和第二十一天的神经功能评分和生活能力评定差异有显著性,治疗组治疗前、后实验室数据无显著性差异,对肝和肾功能、血脂、血糖、EKG无

明显影响,不良反应少。该结果表明dl-3-正丁基苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效明显,安全性高。

#### 4 不良反应

王静、栾维莉、富晓东<sup>[14]</sup>在用恩必普软胶囊治疗急性脑梗死80例患者中,在治疗期间有1例患者出现恶心、腹部不适症状,停药后症状消失;1例患者ALT轻度增高,停药后恢复正常。罗艳利等<sup>[8]</sup>对68例患者用丁苯酞治疗过程中出现丙氨酸转氨酶(ALT),天冬氨酸转氨酶(AST)轻微升高2例(在 $80\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 以内),继续用药未见继续升高,停药后恢复正常。其他各项检查指标如血、尿、粪常规,肾功能,血糖和心电图等在用药前后无明显变化。

#### 5 注意事项

①对芹菜过敏者禁止使用。②有严重出血倾向者禁止使用。③餐后服用影响药物吸收,建议餐前服用。④肝、肾功能受损者慎用。⑤用药过程中需要注意肝功能变化。⑥不推荐出血性卒中患者使用。⑦有精神症状者慎用。

#### 参考文献

- [1] Feng Yipu, XU HL. The search for new drugs for the treatment of stroke[J]. Pharm News, 2000, 7: 26-29.
- [2] 冯亦璞, 胡盾, 张丽英. 丁苯酞对小鼠全脑缺血的保护作用[J]. 药学报, 1995, 30: 741.
- [3] 刘小光, 冯亦璞. 丁苯酞对局部脑缺血大鼠行为和病理改变的保护作用[J]. 药学报, 1995, 30: 896.
- [4] Deng WB, Feng YP. Effect of dl-n-butylphthalide on brain edema in rats sub, jected to focal cerebral ischemia[J]. Chin Med Sci J, 1997, 12: 102.
- [5] Yan CH, Feng YP, Zhang JT. Effects of dl-3-n-butylphthalide on regional cerebral blood flow in middle cerebral artery occlusion rats. Acta Pharmacol Sin, 1998, 19: 117.
- [6] Chong ZZ, Feng YP. Effects of dl-3-n-butylphthalide on a rachedonic acid release and phospholipase A2 mRNA expression in cerebral cortex after middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Acta pharm Sin, 2000, 35(8): 561-565.
- [7] 陆国庆, 吴雪钗, 胡婷婷. 恩必普[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(7): 572-573.
- [8] 罗艳利, 王瑞玲, 魏娟红. 丁苯酞对急性脑梗死患者血清C-反应蛋白的影响. 中国实用内科杂志[J]. 2007, 27(13): 1045-1046.
- [9] 崔丽英等. 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): 112-113.
- [10] 李晓玲. 恩必普软胶囊改善慢性脑供血不足患者认知功能的临床分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2007, 15(4): 260-261.
- [11] 韩海平等. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国老年保健医学, 2007, 5(5): 30-31.
- [12] 常乐军. 丁苯酞联合低分子肝素钙治疗短暂性脑缺血发作75例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(10): 1017-1018.
- [13] 张进, 蒋青青. dl-3-正丁基苯酞软胶囊治疗急性脑梗死[J]. 中国临床神经科学, 2006, 14(3): 281-284.
- [14] 王静、栾维莉、富晓东. 恩必普软胶囊治疗急性脑梗塞80例疗效观察[J]. 当代医学, 2007, 7: 125.