

• 临床研究 •

丁苯酞软胶囊治疗急性缺血性脑卒中Ⅳ期 大样本临床有效性及安全性研究

黄愨

(石药集团恩必普药业有限公司, 河北 石家庄 050000)

[摘要] **目的:** 观察丁苯酞软胶囊对急性脑梗死患者的疗效及安全性。**方法:** 采用多中心、开放和多中心、随机临床研究设计, 共纳入 1457 例起病 72h 内, 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分为 5~25 分的急性缺血性脑卒中患者, 其中丁苯酞软胶囊 2 次/日给药组 310 例, 3 次/日给药组 1147 例。**结果:** 2 次/d 给药组和 3 次/d 给药组治疗前、治疗后第 11 天和第 21 天的 NIHSS 总评分分别为 9.19 ± 3.13 、 9.01 ± 3.51 、 5.58 ± 3.32 、 5.59 ± 3.77 和 3.55 ± 3.05 、 3.48 ± 3.39 ; 两组 Barthel Index (BI) 分别为 47.38 ± 23.12 、 46.78 ± 23.98 、 62.76 ± 23.36 、 62.99 ± 24.83 和 71.17 ± 22.68 、 74.90 ± 23.62 , 治疗后第 21 天 BI 两组比较差异有统计学意义 ($P=0.008$)。2 次/d 和 3 次/d 给药组有效率分别为 77.9% 和 78.0%; 2 次/d 及 3 次/d 给药组不良反应发生率分别为 4.82% 和 6.35%, 差异无统计学意义 ($P=0.350$), 两组最常见的不良事件均为血清氨基转移酶升高。**结论:** 丁苯酞软胶囊用于治疗急性脑梗死安全有效, 治疗第 21 天 3 次/d 组 BI 优于 2 次/d 组。

[关键词] 丁苯酞; 缺血性脑卒中; 临床治疗

[中图分类号] R743; R972 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-3593(2015)01-0024-04

Efficacy and Safety of Dl-3-Butylphthalide Soft Capsules on the Treatment of Phase IV Acute Ischemic Stroke

HUANG Yin

(CSPC NBP Pharmaceutical Co., Ltd., Hebei Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy and safety of two different doses of dl-3-butylphthalide soft capsules in patients with acute ischemic stroke. **Methods:** 1457 patients who were attacked by acute ischemic stroke within 72 hours and scored from 5 to 25 on National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were enrolled in a multi-centered, open and random clinical research. The dl-3-butylphthalide capsules were assigned b. i. d. to 318 patients, and t. i. d. to 1147 patients. **Results:** Before the treatment, the NIHSS scores of the b. i. d. and t. i. d. groups were 9.19 ± 3.13 and 9.01 ± 3.51 , respectively. 11 and 21 days after the treatment, the scores of the two groups became to 5.58 ± 3.32 (b. i. d.) and 5.59 ± 3.77 (t. i. d.), and 3.55 ± 3.05 (b. i. d.) and 3.48 ± 3.39 (t. i. d.), respectively. While, the Barthel indices of the respective two groups were 47.38 ± 23.12 and 46.78 ± 23.98 , 62.76 ± 23.36 and 62.99 ± 24.83 , and 71.17 ± 22.68 and 74.90 ± 23.62 , before, and 11 and 21 days after the treatment, respectively. The difference of the Barthel indices between the two groups at days 21 was significant ($P=0.008$). The effective rate of the b. i. d. group and t. i. d. groups were 77.9% and 78.0%, respectively. The adverse effect rates of the two groups were 4.82% and 6.35%, respectively (no significance, $P=0.350$). The most common adverse effect was an increase in the alanine aminotransferase. **Conclusion:** Dl-3-butylphthalide soft capsules are effective and safe to treat acute ischemic stroke, and the Barthel index of the t. i. d. group was better than that of the b. i. d. group at days 21.

[Key Words] Dl-3-N-butylphthalide; Ischemic stroke; Clinical Treatment

丁苯酞 (dl-3-butylphthalide) 商品名恩必普, 是我国自主研发的化学合成一类新药。动物实验显示, 丁苯酞在脑组织中分布量高, 主要通过增加缺血区

脑血流量和毛细血管数量, 改善微循环及侧支循环, 保护线粒体功能, 改善缺血脑组织的能量代谢, 抑制氧自由基生成和提高抗氧化酶活性, 能够减轻缺血后脑水肿和血脑屏障的损伤, 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, 从而达到治疗作用^[1-5]。1999 年起陆续进行了丁苯酞软胶囊治

[作者简介] 黄愨, 男, 高级工程师, 研究方向: 新药研发。

E-mail: huangyin2012@gmail.com

疗急性脑梗死多中心、随机、双盲、安慰剂对照 II 期和 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^[6,7]。

丁苯酞软胶囊上市后根据《药品注册管理办法》的规定,于 2003 ~ 2005 年由北京协和医院为组长单位,全国 11 个省市 94 家医院参加,进行丁苯酞软胶囊上市后 IV 期临床研究。IV 期临床研究分为三个部分:①丁苯酞软胶囊与阿司匹林双盲双模拟临床研究;②丁苯酞软胶囊与抗凝、抗血小板及降纤药物联合使用的安全性研究;③丁苯酞软胶囊大样本临床疗效和安全性研究,其中在第三部分研究中进行了一组对丁苯酞软胶囊 2 次/d 给药疗效及安全性的观察。前二部分研究结果均已发表^[8,9],现对第三部分研究进行报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究设计

本研究分为两个部分:①多中心、开放平行对照临床研究,评价丁苯酞软胶囊 3 次/d 给药的疗效及安全性;②多中心、随机、开放平行对照临床研究,用于评价丁苯酞软胶囊 2 次/d 及 3 次/d 给药的临床疗效及安全性。本研究经北京协和医院伦理委员会审核批准后开始实施。

1.2 研究对象

1.2.1 入选标准 发病年龄 40 ~ 80 岁的患者;首次发病且发病时间在 72 h 以内的急性颈内动脉系统脑梗死;NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) 评分在 5 ~ 25 分;受试者无意识障碍、检查合作及吞咽功能正常;全部受试者均自愿参加试验并签署书面知情同意书。

1.2.2 排除标准 患者伴有意识障碍的缺血性脑卒中;合并先天性血管畸形;有严重心、肝、肾及其他严重伴发疾病;精神异常无法合作;头颅 CT 为脑出血或 48 h 后第二次 CT 均无明显的与本次神经功能障碍有关联的脑实质软化灶;对研究用药过敏,包括有芹菜过敏史;孕妇患者。

1.3 分组及给药

计划入选不少于 1400 例受试者,其中第一部分(多中心、开放临床研究)在 20 家中心中收集不少于 500 例患者,丁苯酞软胶囊 200 mg/次,3 次/d 给药;第二部分(多中心、随机、开放平行对照临床研究)在 32 家中心收集不少于 900 例患者,丁苯酞软胶囊 200 mg/次,3 次/d 或 2 次/d。第二部分借助 SAS 统计分析系统将受试者按 2 次/d 和 3 次/d:2 的比例生成各中心随机表。即列出流水号和所对应的治疗分配随机表,按每个中心 30 例分配,符合入选标准的患者

签署知情同意后进入本研究,按入组先后分配研究编号,随机分组。两部分丁苯酞软胶囊均给药 20 天。

基础用药:复方丹参注射液 16 mL 加入 250 mL 氯化钠注射液内,静脉滴注,1 次/d,共 14 d。

1.4 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、BI (Barthel Index),并在用药后第 11 d,21 d 分别进行 NIHSS 和 BI 评价。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,至少服用过 1 次药物,并有至少 1 次疗效随访记录者。

1.5 安全性评估

生命体征在每次随访时记录。实验室检查、心电图检查在研究开始和结束时采集。研究者确定试验期间观察到的不良反应/事件与试验药物的使用的关系。按照受试者发生的不良反应/事件的具体情况和受试者的既往病史、伴发疾病以及伴随用药等情况进行综合分析,根据不良反应/事件与药物的关系确定是否为药品不良反应。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 1 次安全性随访记录的病例。

1.6 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;计量资料用均数 \pm 标准差表示,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。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 SAS 8.2。

2 结果

2.1 基线特征

研究终止时共有 1481 名受试者入组,其中丁苯酞软胶囊 2 次/d 患者 (A 组) 和合并全部 3 次/d 患者 (B 组) 分别为 318 例和 1163 例。A 组脱落 13 例, B 组脱落 31 例。两组脱落率差异无统计学意义 ($P = 0.193$)。A 组 310 例, B 组 1147 例进入 FAS 集。

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 差异无统计学意义 ($P = 0.399$)。患者基线资料见表 1。

表 1 缺血性卒中患者的基线数据特征

项目	A 组(310 例)	B 组(1147 例)	统计量	P
	人数(%)或 均数±标准差	人数(%)或 均数±标准差		
性别(男)	179(57.74)	702(61.20)	-	0.295
年龄(y)	63.32±10.05	64.33±11.05	1.5	0.144
病程(h)	36.02±20.45	36.20±21.31	0.1	0.891
NIHSS	9.19±3.13	9.01±3.51	0.84	0.399
BI	47.38±23.12	46.78±23.98	0.40	0.690
伴发疾病				
高血脂	119(38.39)	437(38.10)	0.15	0.882
高血压	228(73.55)	792(69.05)	1.53	0.125
高血糖	77(24.84)	261(22.76)	0.77	0.441
房颤	15(4.84)	50(4.36)	0.36	0.717

注:计数资料的两组比较用确切概率计算;计量正态资料的两组比较用 *t* 检验,统计量为 *t*。非正态资料采用 Wilcoxon 秩和检验方法,统计量为 *z*。

表 2 治疗前后 A 组和 B 组 NIHSS 及 BI 评分

项目	NIHSS		BI	
	A 组(n=310)	B 组(n=1147)	A 组(n=310)	B 组(n=1147)
治疗前	9.19±3.13	9.01±3.51	47.38±23.12	46.78±23.98
治疗后第 11 d	5.58±3.32 ^a	5.59±3.77 ^a	62.76±23.36 ^a	62.99±24.83 ^a
治疗后第 21 d	3.55±3.05 ^a	3.48±3.39 ^a	74.60±22.68 ^a	74.84±23.62 ^a

注:组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验方法;a 为与治疗前比较,P=0.001

表 3 治疗后 BI 修正均数的两组比较

组别	治疗第 11 d				治疗第 21 d			
	修正均数	标准误	统计量	P 值	修正均数	标准误	统计量	P 值
A	60.20	1.05	2.56	0.011	71.17	1.29	2.68	0.008
B	63.12	0.44	.	.	74.90	.	.	.

注:采用协方差分析进行治疗后各时间点两组 BI 修正均数的比较。协方差分析的因素为组别(A 组或 B 组)及中心,治疗前的 BI 作为协变量。

表 4 治疗后第 11 d、21 d 与治疗前两组临床疗效评价结果比较

时间	组别	疗效					合计	疗效的比较		有效率 (%)	统计量	P 值
		基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化		统计量	P			
第 11 d	A	13	113	130	51	3	310	0.1	0.745	40.6	0.0	0.866
	B	61	401	455	209	21	1147			40.3		
第 21 d	A	44	198	53	14	1	310	0.1	0.819	78.1		
	B	192	701	188	53	13	1147			77.9	0.0	0.948

注:两组疗效比较用控制中心效应的 CMH 检验。

2.3 安全性分析

进入 SS 集 A 组患者 311 例,B 组患者 1149 例。治疗 11 天 A 组和 B 组分别有 15 例和 73 例发生不良反应,不良反应发生率分别为 4.82% 和 6.35% (P=0.350),结果见表 5。血清氨基转移酶升高是两组最常见的不良事件,结果见表 6。A 组、B 组发生率

2.2 有效性分析

2.2.1 NIHSS 及 BI 丁苯酞软胶囊 A 组和 B 组治疗前与治疗第 11 d、21 d 的 NIHSS 和 BI 见表 2。同治疗前相比,两组治疗后第 11 d、21 d NIHSS 和 BI 均显著改变 (P=0.001); 治疗后第 11 d、21 d 两组 NIHSS 比较差异无统计学意义 (Wilcoxon 秩和检验方法,*z*=1.26,P=0.208;*z*=0.64,P=0.521)。治疗后第 11 d、21 d BI 修正均数两组比较见表 3,治疗后 11、21 天 BI 修正均数均有统计学意义。

2.2.2 临床疗效治疗后第 11 d、21 d,A 组和 B 组的临床有效率(有效率=(基本痊愈+显著进步)/总例数×100%^[10])结果见表 4,两组差异无统计学意义。

分别为 3.86% 和 5.57% (P=0.253)。其中,两组门冬氨酸转移酶 (AST) 的升高均为正常值 2 倍以下;丙氨酸转移酶 (ALT) 升高的患者中 A、B 组分别有 16.7% (1/6) 和 23.3% (10/43) 高于正常值 2 倍,但只有 B 组 5% (2/43) 高正常值的 3 倍。其他不良事件发生率较低,两组比较所有不良反应发生率均无统计学意义。

表5 不良反应发生情况

不良反应	A(311例)人数(%)	B(1149例)人数(%)	P
转氨酶升高	12(3.86)	64(5.57)	0.253
腹泻	2(0.64)	3(0.26)	0.289
尿素氮、血肌酐异常	1(0.32)	3(0.26)	0.513
恶心腹部不适	0(0.00)	1(0.09)	1.000
间断性皮肤瘙痒	0(0.00)	1(0.09)	1.000
觉肩部发冷	0(0.00)	1(0.09)	1.000
合计	15(4.82)	73(6.35)	0.350

注:两组不良反应比较采用 Fisher 精确概率计算。

表6 ALT、AST异常分级比较

转氨酶	组别	升高分级					合计	分级比较	
		正常	≤1.5倍正常值	>1.5倍正常值, ≤2倍正常值	>2倍正常值, ≤3倍正常值	>3倍正常值		统计量	P值
ALT	A	304	3/6	2/6	1/6	0	310	1.49	0.222
	B	1121	27/43	6/43	8/43	2/43	1164	.	.
AST	A	307	3/3	0	0	0	310	0.31	0.580
	B	1142	17/22	5/22	0	0	1164	.	.

注:异常率=(总例数-正常例数)/总例数×100%。两组比较采用控制中心效应的 CMH 检验。

美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)是一种国际上较为普遍使用的神经功能评价工具,本研究使用 NIHSS 进行神经功能评价的大规模临床研究,从评价方法上与国际接轨,便于创新产品与国际交流。

本研究结果提示 A 组与 B 组治疗急性脑卒中的疗效确切,有效率分别为 78.0% 和 77.9%,与 III 期临床有效率 73.2% 相近,其中两组在给药第 21 天的 BI 评分比较差异具有统计学意义,提示 3 次/d 给药疗效略优于 2 次/d 给药,临床上可根据患者的情况选择给药剂量。

A、B 组不良反应发生率均较低且两组间无统计学意义,其中血清氨基转移酶轻-中度的升高为主要不良反应,停药后可恢复。血清氨基转移酶的升高可能与丁苯酞口服后大部分经门静脉在肝脏内代谢有关^[11],在本研究中两组发生率分别为 3.86% 和 5.57%,差异无统计学意义,但 A 组氨基转移酶升高的幅度和程度均较 B 组低。本研究中氨基转移酶升高显著低于丁苯酞软胶囊 II 期临床试验中高剂量 17.5% 的不良反应发生率,也较 III 期临床 8.7% 的发生率低,其主要原因除给药剂量有所降低外,还可能与本次研究和 III 期临床中实验室转氨酶升高由负责医生进行临床意义的判断有关,这样进一步保证了研究的严谨性。综上所述,丁苯酞软胶囊用于治疗急性脑梗死是有效和安全的,3 次/d 组在第 21 天给药结束时其 BI 优于 2 次/d 组。

3 讨论

丁苯酞是我国第三个化学一类新药,主要用于治疗缺血性脑血管病,其疗效在前期动物实验中得到良好验证^[1-5],丁苯酞软胶囊的治疗效果亦在 II 期和 III 期多中心随机、双盲、安慰剂对照临床试验中得到验证^[6-7],但总病例数仍较少,本研究通过大样本的临床研究比较充分的了解了丁苯酞软胶囊的疗效及安全性。

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, 317:973-979.
- [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. 1-3-n-Butylphthalide improves cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321:902-910.
- [4] Lei H, Zhao CY, Liu DM, et al. 1-3-n-Butylphthalide attenuates β -amyloid-induced toxicity in neuroblastoma SH-SY5Y cells through regulating mitochondrion-mediated apoptosis and MAPK signaling[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(8):854-64.
- [5] Zhao W, Luo C, Wang J, et al. 3-N-butylphthalide improves neuronal morphology after chronic cerebral ischemia[J]. *Neural Regen Res*, 2014 Apr 1, 9(7):719-26.
- [6] 崔丽英,刘秀琴,朱以诚,等. dl-正丁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.
- [7] 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, 3:112-115.
- [8] 崔丽英,李舜伟,张微微,等. dl-3-正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[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(11):727-730.
- [9] 黄愨. 恩必普软胶囊联合用药安全性研究[J]. *中国老年保健医学*, 2010, 08(5):46-47.
- [10] 中华神经科学会. 神经科患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 38:381-383.
- [11] 王春华,冯亦璞,吴元鏊. 丁苯酞在大鼠中代谢产物的研究[J]. *药理学学报*, 1997, 09:2-7.

(收稿日期:2014-11-30)