

· 论著 ·

丁苯酞氯化钠注射液治疗急性缺血性卒中安全性及有效性研究——多中心、前瞻性、开放标签Ⅳ期临床试验

■ 李姝雅¹, 王伊龙^{1,2}, 郑华光¹, 赵性泉^{1,2}, 刘丽萍^{1,3}, 孟霞¹, 王拥军¹

作者单位

¹100070 北京

首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心; 首都医科大学附属北京天坛医院国家神经系统疾病临床医学研究中心; 北京脑重大疾病研究院脑卒中研究所; 脑血管病转化医学北京市重点实验室

²首都医科大学附属北京天坛医院血管神经病学科

³首都医科大学附属北京天坛医院神经重症医学科

通信作者

王拥军

yongjunwang1962@gmail.com

【摘要】

目的 评价丁苯酞氯化钠注射液在真实世界中治疗缺血性卒中的安全性和有效性。

方法 多中心、前瞻性、开放标签Ⅳ期临床试验。研究共纳入2771例发病72 h以内的急性缺血性卒中患者, 给予丁苯酞氯化钠注射液静脉滴注, 每日2次, 每次25 mg (100 mL), 疗程14 d。主要安全性终点为 (90±7) d的全因死亡, 主要有效性终点为 (90±7) d的mRS评分, 次要有效性终点为 (7±2) d、(14±2) d的NIHSS评分。

结果 本研究共纳入2012年3月—2014年12月全国74家中心的2771例患者 (全分析集), 其中男性1890例 (68.21%), 女性881例 (31.79%)。2672例受试者 (符合方案集) 完成90 d随访, 脱落率3.39%, 剔除率0.18%。全分析集 (2771例) 中, 安全性终点分析: 90 d全因死亡率为1.08%, 研究者判定与研究药物有关及无法判定的不良事件发生率为3.28%。有效性终点分析: 治疗前、治疗第90天的mRS评分0~1分的比例分别为23.29%和63.80%, 治疗前后差值均数为 (1.36±1.32) 分, 前后差值具有统计学意义, $P<0.0001$ 。

结论 急性缺血性卒中患者使用丁苯酞氯化钠注射液是安全的。

【关键词】 缺血性卒中; 丁苯酞; 安全性; 有效性

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.05.009

Safety and Efficacy of Administration of DL-3-n-butylphthalide for Acute Ischemic Stroke: A Phase IV, Multicenter, Prospective, Open-label Trial

LI Shu-Ya¹, WANG Yi-Long^{1,2}, ZHENG Hua-Guang¹, ZHAO Xing-Quan^{1,2}, LIU Li-Ping^{1,3}, MENG Xia¹, WANG Yong-Jun¹. ¹Department of Neurology, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University; China National Clinical Research Center for Neurological Diseases (NCRC-ND); Center of Stroke, Beijing Institute for Brain Disorders; Beijing Key Laboratory of Translational Medicine for Cerebrovascular Disease, Beijing 100070, China; ²Vascular Neurology, Department of Neurology, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; ³Neuro-intensive Care Unit, Department of Neurology, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding Author: WANG Yong-Jun, E-mail: yongjunwang1962@gmail.com

【Abstract】

Objective To evaluate the safety and efficacy of administration of dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke in the real world.

Methods This was a phase IV, multicenter, prospective, open-label trial. Patients with acute ischemic stroke within 72 hours of onset were enrolled. All patients were given dl-3-n-butylphthalide injection (25 mg /100mL) twice daily for 14 days. The primary safety endpoint was all-cause death at (90±7) days, and the primary efficacy endpoint was mRS score at (90±7) days, the secondary efficacy endpoints were NIHSS scores at (7±2) and (14±2) days.

Results From March 2012 to December 2014, a total of 2771 patients from 74 centers were enrolled, including 1890 males (68.21%) and 881 females (31.79%). 2672 patients completed 90-day follow-up, with a drop out rate of 3.39% and a rejection rate of 0.18%. The outcome analysis for all patients ($n=2771$), the safety endpoint: the 90-day all-cause mortality was 1.11%, and the adverse events was 3.28%; the efficacy endpoint: the proportion of 0-1 points of mRS score before treatment and at 90

days after treatment was 23.29% and 63.80%, respectively, and the mean score difference before and after treatment was 1.36 ± 1.32 , and the difference was statistically significant ($P < 0.0001$).

Conclusions Data from the post-marketing study showed that administration of dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke was safe.

【Key Words】 Ischemic stroke; DL-3-n-butylphthalide; Safety; Efficacy

卒中已成为我国第一大致死致残性疾病,其中缺血性卒中占60%~80%^[1-2]。血管开通治疗是急性缺血性卒中唯一有效治疗,然而,只有约1/5的急性缺血性卒中患者能接受静脉溶栓治疗^[3]。丁苯酞软胶囊作为其他治疗方法,于2010年被列入《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》推荐用药^[4]。丁苯酞氯化钠注射剂型的Ⅲ期临床研究由中国医学科学院北京协和医院牵头完成,结果提示在急性缺血性卒中发病后48 h内给予丁苯酞氯化钠注射液是安全的,其促进神经功能缺损的恢复作用不劣于奥扎格雷钠^[5]。丁苯酞软胶囊与丁苯酞氯化钠注射液共同被列入《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》推荐的其他改善脑血循环类药物^[6]。本研究旨在关注丁苯酞氯化钠注射液上市后药品不良反应,在扩大人群的真实世界中观察丁苯酞氯化钠注射液的安全性。

1 研究对象和方法

1.1 研究设计 本研究为多中心、前瞻性、随机、开放标签、单臂、真实世界Ⅳ期临床研究。计划2012年3月–2014年12月在74家分中心连续入组2520例受试者。收集受试者人口学特征、既往史及伴随用药、本次发病时间、神经系统症状(随机时)、生命体征(随机时)及头部影像学检查、心电图、实验室检查结果。各分中心参加试验的研究人员熟知药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)要求。试验开始前对研究参与人员进行了试验方案的培训,并对面对面随访评分系统进行统一培训。本研究成立多中心研究协调委员会负责研究的实施。数据盲态审核后由组长单位组织独立的数据安全委员会对事件采用德尔菲技术进行统一判定。申办者、第三方合同研究组织(contract

research organization, CRO)和研究机构分别建立质量控制和质量控制保证体系。

1.2 研究对象 入选标准: ①发病72 h内的缺血性卒中; ②年龄18~85岁; ③在研究开始前,患者本人或其法定代理人签署了知情同意书。

排除标准: ①头颅CT证实为颅内出血性疾病; ②TIA; ③有出血性倾向的疾病; ④肝功能障碍(丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶超过正常值上限2倍)、肾功能障碍(肌酐 >2.0 mg/dL); ⑤恶性肿瘤患者预计生存期不足3个月; ⑥既往对芹菜、研究药有过敏史者; ⑦妊娠期、哺乳期、有妊娠可能及计划妊娠的患者; ⑧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。

1.3 药品及给药方式 丁苯酞氯化钠注射液, 25 mg, 100 mL, 本研究用药品采用市售包装, 药品批号涉及20批次。用法用量: 静脉滴注, 每日2次, 每次25 mg (100 mL), 每次滴注时间不少于50 min, 两次时间间隔不少于6 h, 疗程14 d, 使用非聚氯乙烯输液器。

研究药品的申领: CRO按试验进度提前向试验中心申请药品, 试验中心分批次向库房申请市售药品, 按各中心申请数量, 编号后发往各中心。

合并用药: 从研究开始到研究结束(中止)期间, 无禁止使用的药品, 记录使用的合并用药; 患者服用或者得到的任何研究以外的用药被认为是伴随药物。

1.4 安全性和有效性评估 安全性终点包括: ①(90±7) d全因死亡。②安全性评价参数: 包括临床试验期间观察到的不良事件、严重不良事件及治疗前后实验室检查的变化。

根据2010年发布的不良事件的通用术语标准4.02版本分系统记录不良事件并对不良事件

的严重程度进行分级。严重不良事件是临床试验中发生需要住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。严重不良事件在获知24 h内及时处理并向机构办公室、伦理委员会、申办方及药监部门上报。

实验室检查包括基线和给药(14±2) d的血、尿、便常规,血液生化及出凝血系统。③不良事件与药物关系的判定标准:研究者确定不良事件与试验药物使用的关系。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及这种变化在临床治疗中的意义。

有效性终点:主要安全性终点为(90±7) d的mRS评分。次要安全性终点为(7±2) d、(14±2) d的NIHSS评分。

1.5 剔除及退出标准 剔除标准:无一次随访者或受试者依从性差;“违反合法性”,即指受试者选择违反了纳入/排除病例标准。退出标准:①出现过敏反应、病情恶化、可能发生或已经发生严重不良事件者,根据医师判断应该停止临床研究者,即中止该病例的临床研究;②病情加重则终止试验用药,给予适宜的治疗;③在研究过程中,受试者发生某些合并症、并发症或特殊生理变化,不适宜继续参与研究者,根据医师判断应该停止临床研究者,即中止该病例临床研究;④受试者在临床研究过程中拒绝继续进行临床研究。

1.6 统计学分析 统计分析将采用SAS 9.4统计分析软件进行。本研究中所有的统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。计数资料的统计描述用例数和率表达。有效性终点治疗前后符合正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对 t 检验;不符合正态分布的用中位数和四分位数表示,治疗前后比较采用wilcoxon signed rank检验。安全性终点采用描述性统计。

各中心记录入组病例情况及脱落、剔除病例分布,并列表描述各脱落、剔除病例的详细情况;统计各中心的全分析集(full analysis set, FAS)、符合方案集(per-protocol set, PPS)和安全数据集(Safety Set, SS)分布情况。其中,FAS集指尽可能按意向性治疗原则的理想的病例集,由所有随机化的受试者中排除了最少和不合理的病例而得到;PPS集指由充分依从于研究方案以保证这些数据会按所基于的科学模型而表现治疗效果的病例子集所产生的数据集;SS集包括所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。

2 结果

2.1 基线特征 研究共入组患者2771例,其中男性1890例(68.21%),女性881例(31.79%),年龄18~92岁,平均(62.29±11.54)岁。根据随机、用药及随访情况,2771例进入FAS集,2680例进入PPS集,2771例进入SS集。FAS集中既往病史位居前3位的为高血压病史、缺血性卒中病史和糖尿病史;本次卒中发病时间为(33.54±21.08) h,发病后的NIHSS评分为(6.99±5.62)分(表1)。

2.2 安全性分析 FAS集中死亡病例30例,死亡率为1.08%。PPS集中死亡病例共14例,死亡率为0.52%。研究者判定死亡与试验药物无关,多数为合并症,病情进展所致。

SS集有467例(16.85%)患者发生不良事件803例次,其中研究者判定与研究药物有关及无法判定的有91例(3.28%),159例次。其中61例(2.20%)患者发生严重不良事件75例次。各系统不良事件发生情况见表2。实验室检查不良事件发生率较高的为丙氨酸氨基转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高(表3)。

2.3 有效性分析 PPS集同FAS集的有效性分析结论一致,经治疗后,90 d的mRS评分,7 d及14 d的NIHSS评分均有改善,差异有统计学意义(表4~表5)。

2.4 合并用药 本研究为IV期真实世界研究, 未规定禁止用药, 故合并用药合计发生33 787例次, 2762例数 (发生率为99.68%)。合并用药

表1 FAS集中患者基线临床资料

项目	
<i>n</i>	2771
年龄 (岁)	62.29±11.54
女性, <i>n</i> (%)	881 (31.79)
收缩压 (mmHg)	150.52±23.12
舒张压 (mmHg)	88.88±13.63
既往病史, <i>n</i> (%)	
心肌梗死	114 (4.11)
高血压	1871 (67.52)
糖尿病	714 (25.77)
高脂血症	250 (9.02)
心房颤动	199 (7.18)
消化道疾病	114 (4.11)
缺血性卒中	791 (28.55)
肝功能障碍	45 (1.62)
发病时间 (h)	33.54±21.08
基线NIHSS (分)	6.99±5.62

表2 SS集不良事件系统分类

名称	例次	例数	发生率 (%)
各类检查	383	234	8.44
各类神经系统疾病	80	79	2.85
感染及浸染类疾病	66	64	2.31
全身性疾病及给药部位各种反应	54	48	1.73
呼吸系统、胸及纵隔疾病	48	38	1.37
胃肠系统疾病	43	38	1.37
精神病类	22	20	0.72
心脏器官疾病	21	17	0.61
皮肤及皮下组织类疾病	15	14	0.51
代谢及营养类疾病	14	13	0.47
肾脏及泌尿系统疾病	12	11	0.40
血液及淋巴系统疾病	11	11	0.40
各种肌肉骨骼肌结缔组织疾病	10	10	0.36
血管与淋巴管类疾病	10	9	0.32
各类损伤、中毒及手术并发症	6	5	0.18
眼器官疾病	3	2	0.07
良性、恶性及性质不明的肿瘤	2	2	0.07
肝胆系统疾病	1	1	0.04
各种手术及医疗操作	1	1	0.04
免疫系统疾病	1	1	0.04

表3 实验室检查不良事件发生情况

检查项目	例次	例数	发生率 (%)
各类检查	383	234	8.44
丙氨酸氨基转移酶升高	134	133	4.80
天门冬氨酸氨基转移酶升高	91	91	3.28
葡萄糖升高	23	23	0.83
大便潜血阳性	11	11	0.40
尿白细胞阳性	10	10	0.36
尿红细胞阳性	10	10	0.36
血胆红素升高	10	10	0.36
γ-谷氨酰转移酶升高	9	9	0.32
部分凝血活酶活化时间延长	9	9	0.32
国际标准化比率升高	9	9	0.32
凝血酶原时间延长	8	8	0.29
尿蛋白阳性	7	7	0.25
白细胞计数升高	6	6	0.22
血小板计数升高	5	5	0.18
尿葡萄糖存在	4	4	0.14
结合胆红素升高	3	3	0.11
血肌酐升高	3	3	0.11
葡萄糖异常	3	3	0.11
血压升高	3	3	0.11
总蛋白降低	3	3	0.11
凝血酶原时间异常	2	2	0.07
葡萄糖尿	2	2	0.07
心电图T波异常	2	2	0.07
心电图改变	2	2	0.07
血乳酸脱氢酶升高	2	2	0.07
血小板计数降低	2	2	0.07
白细胞计数降低	1	1	0.04
前白蛋白降低	1	1	0.04
前白蛋白升高	1	1	0.04
胃液潜血阳性	1	1	0.04
心率升高	1	1	0.04
血白蛋白降低	1	1	0.04
血肌酐降低	1	1	0.04
血尿素升高	1	1	0.04

表4 治疗前后mRS评分的比较

	<i>n</i> (缺失)	mRS评分0~1分比例 (%)		<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后	
FAS集	2771 (0)	23.29	63.80	<0.0001
PPS集	2680 (0)	23.47	64.15	<0.0001

注: FAS: 全分析集; PPS: 符合方案集

表5 治疗前后NIHSS评分的比较

n (缺失)	治疗前	7 d NIHSS评分		14 d NIHSS评分	
		治疗后	P值	治疗后	P值
FAS集 2662 (109)	6.99±5.62	5.70±5.20	<0.0001	4.49±4.88	<0.0001
PPS集 2572 (108)	6.89±5.51	5.58±5.03	<0.0001	4.49±4.68	<0.0001

注: FAS: 全分析集; PPS: 符合方案集

主要用于心血管和造血系统、神经系统、呼吸系统、代谢疾病、消化系统和泌尿系统等系统疾病的治疗。

3 讨论

丁苯酞是芹菜籽中提取的左旋体,经人工合成为消旋体,前期研究发现丁苯酞具有重构脑血循环,增加缺血区灌注;保护线粒体,减少神经细胞凋亡的作用,目前有口服制剂和静脉制剂两种剂型^[7-10]。已有多项研究对丁苯酞软胶囊的安全性和有效性进行了评价。一项开放性临床研究以复方丹参注射液作为基础用药,比较丁苯酞软胶囊治疗中度急性缺血性卒中前后的神经功能缺损情况,结果提示丁苯酞软胶囊可改善患者发病21 d的神经功能缺损评分^[11]。另一项安慰剂对照的随机双盲研究得到相似结果^[12]。丁苯酞软胶囊和阿司匹林的随机双盲双模拟研究提示,丁苯酞可作为阿司匹林禁忌的缺血性卒中患者的选择用药^[13]。一项观察性研究结果显示,丁苯酞对不同类型的缺血性卒中均有改善预后的作用^[14]。基础研究提示丁苯酞改善神经系统症状与保护线粒体和改善微循环等多种机制有关^[15-18]。

本研究是丁苯酞氯化钠注射液在真实世界中广泛使用条件下的安全性和有效性研究,以安全性评价为主要评价指标。试验设计时考虑多数患者症状经几小时甚至1~3 d病情达到高峰,故将入组时间由Ⅲ期的48 h延长至72 h。本研究总体不良反应发生率为3.28%,低于Ⅲ期研究中的不良反应发生率(6.03%);主要安全性事件为氨基转移酶升高,Ⅲ期研究中也是转氨酶升高更多见;疗效方面,本研究患者发

病90 d的mRS评分0~1分比例略高于Ⅲ期的临床结果,14 d的NIHSS评分的改变略低于Ⅲ期临床结果^[5]。这两项临床研究因试验设计、入组时间、纳入病例数、基线评分和合并用药限制不同,两组数值之间不能作简单比较,有待两个数据库之间做进一步比对分析,从而更全面地分析丁苯酞注射液的安全性和有效性。

本研究存在一定局限性。①本研究为开放、非对照研究,虽然结果对研究药物的安全性及有效性有支持意义,但确证结果仍需大样本随机对照试验结果。②研究未限制合并用药,合并用药使用率达到99.68%,因未设置亚组分析,药品联用导致的不良反应无法进一步分析。

参考文献

- [1] COLLABORATORS GBDLROS, FEIGIN V L, NGUYEN G, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (25) : 2429-2437.
- [2] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135 (8) : 759-771.
- [3] WANG Y, LI Z, ZHAO X, et al. Effect of a multifaceted quality improvement intervention on hospital personnel adherence to performance measures in patients with acute ischemic stroke in China: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320 (3) : 245-254.
- [4] 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[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 2 (4) : 50-59.
- [5] 朱以诚, 崔丽英, 高山, 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Ⅲ期临床试验[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47 (2) : 113-118.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4) : 246-257.
- [7] LI J, LI Y, OGLE M, et al. DI-3-n-butylphthalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the jnk pathway[J/OL]. *Brain Res*, 2010, 1359: 216-226. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.061>.
- [8] LIU R Z, FAN C X, ZHANG Z L, et al. Effects of DI-3-n-butylphthalide on cerebral ischemia infarction

- in rat model by mass spectrometry imaging[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (11) : E2451. <https://doi.org/10.3390/ijms18112451>.
- [9] SUN Y, CHENG X, WANG H, et al. DL-3-n-butylphthalide promotes neuroplasticity and motor recovery in stroke rats[J/OL]. *Behav Brain Res*, 2017, 329: 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.039>.
- [10] YANG H, HU G Y, 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.
- [11] 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.
- [12] 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 (4) : 251-254.
- [13] 崔丽英, 李舜伟, 张微微, 等. dl-3-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、双盲双模拟对照研究[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41 (11) : 727-730.
- [14] 张江, 韩雪, 宋方方. 丁苯酞注射液对不同OCSP分型的急性脑梗死患者的疗效观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20 (11) : 1174-1178.
- [15] MA S, XU S, LIU B, et al. Long-term treatment of l-3-n-butylphthalide attenuated neurodegenerative changes in aged rats[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2009, 379 (6) : 565-574.
- [16] PENG Y, XING C, XU S, et al. L-3-n-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-n-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 C A, et al. L-3-n-butylphthalide ameliorates beta-amyloid-induced neuronal toxicity in cultured neuronal cells[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 434 (2) : 224-229.

(收稿日期: 2018-11-01)



【点睛】本研究通过多中心大样本的真实世界研究数据证实急性缺血性卒中患者使用丁苯酞氯化钠注射液是安全的。