

# 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

崔丽英 李舜伟 吕传真 董强 董鹏 史朗峰 黄鉴政 毛善英 张朝东  
曹云鹏 聂莹雪 王维治 梁庆成 杨春晓 董为伟 李光勤 彭国光  
罗祖明 何俐 万琪 韩军良 黄如训 李玲 李承宴 蒙振中

**【摘要】** 目的 进一步观察国家一类新药 dl-3正丁基苯酞软胶囊 (恩必普软胶囊) 对中度急性缺血性卒中的疗效及安全性。 方法 对 144例脑梗患者进行了多中心、随机、对照、开放研究 (组), 其中用药组每次口服 dl-3正丁基苯酞软胶囊 200mg, 4次/d, 1个疗程为 20 d; 对照组用安眠剂替代 dl-3正丁基苯酞软胶囊。对 299例患者进行多中心开放研究 (组), 服药方法同 组用药组。两组患者基础用药均为复方丹参注射液。 结果 组和 组总有效率分别为 73.1%和 63.9%, 治疗后第 11天和第 21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 ( $P < 0.05$ )。dl-3正丁基苯酞软胶囊的主要不良反应是肝功能异常, 以丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 轻度和中度升高为主, 组肝功能异常的发生率为 1.4%, 组为 8.7%。停药后, ALT和 AST均可恢复至正常水平。1例患者用药 3d后出现腹泻, 停药后症状消失。 结论 dl-3正丁基苯酞软胶囊对中度急性缺血性卒中的急性期疗效显著, 不良反应可逆, 临床应用安全。

**【关键词】** 脑缺血; 卒中; dl-3正丁基苯酞软胶囊

**The multicentric randomized study of dl-3-butylphthalide in the treatment of acute moderate ischemic stroke** CUI Li-ying\*, LI Shun-wei, LU Chuan-zhen, DONG Qiang, DONG Peng, SHI Lang-feng, HUANG Jian-zheng, MAO Shan-ying, ZHANG Chao-dong, CAO Yun-peng, NIE Ying-xue, WANG Wei-zhi, LANG Qing-cheng, YANG Xiao-chun, DONG Wei-wei, LI Guang-qin, PENG Guo-guang, LUO Zun-ting, HE Li, WAN Qi, HAN Jun-liang, HUANG Ru-xun, LI Ling, LI Cheng-yan, MENG Zhen-zhong\* Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

**【Abstract】 Objective** To assess the efficacy and safety of dl-3-butylphthalide in the treatment of acute ischemic stroke. **Methods** There were two groups divided in this study. Multicentric, randomized, parallel controlled and open study was performed in group I (144 patients) and multicentric opened study was performed in group II (299 patients). **Results** The national rating scale score (NRSS) and activities of daily living (ADL) were used for evaluation in this study. Remarkable clinical improvement was found in 73.1% patients (group I) and 63.9% (group II) respectively. There was a significant difference between the two groups on NRSS and ADL assessments on the day 11th and 21st after treatment respectively. Increase of ALT and AST were the main side effects in this study. The incidence of abnormal liver function was 1.4% in group I and 8.7% in group II respectively. ALT and AST were returned normal after stop taking the medications. Diarrhea was found in one patient for 3 days after taking medication, which disappeared after 3 days.

作者单位: 100730北京, 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (崔丽英、李舜伟); 复旦大学附属华山医院 (吕传真、董强、董鹏、史朗峰); 浙江大学附属第二医院 (黄鉴政、毛善英); 中国医科大学附属第一医院 (张朝东、曹云鹏、聂莹雪); 哈尔滨医科大学附属第二医院 (王维治、梁庆成、杨春晓); 重庆医科大学附属第一医院 (董为伟、李光勤); 四川大学华西医院 (彭国光、罗祖明、何俐); 第四军医大学附属西京医院 (万琪、韩军良); 中山医科大学附属第一医院 (黄如训、李玲); 武汉大学人民医院 (李承宴、蒙振中)

**Conclusion** dl-3-butylphthalide should be regarded as an effective and safe medication in the treatment of acute moderate ischemic stroke without severe side effects

**【Key words】** Brain ischemia; Stroke; DL-3-butylphthalide

dl-3正丁基苯酞软胶囊活性成分为 dl-3正丁基苯酞 (恩必普软胶囊, Butylphthalide 或 Dinbente) 是人工合成的消旋体, 其左旋体存在于芹菜籽中。多年的动物实验研究证明, dl-3正丁基苯酞软胶囊可增加缺血区脑血流量和改善脑缺血区微循环, 缩小局灶性脑缺血后的梗死灶, 保护线粒体功能, 改善全脑缺血后脑的能量代谢, 减轻神经功能损伤的程度等, 涉及脑缺血病理的多个环节, 对缺血性卒中中具有较佳的治疗作用<sup>[1-7]</sup>。

为进一步研究 dl-3正丁基苯酞软胶囊治疗急性缺血性卒中的疗效和安全性, 根据国家药品监督管理局新药临床研究批件第 1999XL0080 号要求, 由石家庄制药集团有限公司负责组织, 北京协和医院牵头 (研究者与研发单位和生产厂家无任何利益关系), 于 2000 年 1 月至 2002 年 2 月, 在 9 个国家临床药理基地医院完成了多中心开放试验, 现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

入选标准: 发病年龄为 40 ~ 75 岁的男性或女性, 发病时间在 72h 以内的急性颈内动脉系统首次发作的脑梗死 (神经功能缺失评分在 16 ~ 30 分) 患者, 诊断标准参照文献 [8]; 经头部 CT 证实为脑梗死, 排除脑出血。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 (由中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院伦理委员会批准)。

排除标准: 重度伴有意识障碍的缺血性卒中患者; 血管性痴呆史者; 假性球麻痹者; 先天性卒中并发缺血性卒中者; 有严重心、肝、肾及其他伴发严重疾病者; 胃肠疾患或胃肠手术后可能影响胃肠吸收者; 精神异常无法合作者; 头部 CT 有明显与本次神经功能障碍有关联的脑实质软化灶者; 以往用药期间出现各种形式过敏者, 包括有芹菜过敏史者; 妊娠或哺乳期妇女。

### 1.2 方法

1.2.1 分组 按国家药品管理局的要求计划入选 70 对符合入选标准和排除标准的受试者, 选择 144

例患者为多中心、随机、对照、开放研究组 (组, 由哈尔滨医科大学附属第二医院、中国医科大学附属第一医院和重庆医科大学附属第一医院 3 个临床药理基地完成); 按要求计划入选 200 例符合入选标准和排除标准的受试者, 选择 299 例患者为多中心开放研究组 (组, 由复旦大学附属华山医院、四川大学华西医院、第四军医大学附属西京医院、中山医科大学附属第一医院、武汉大学人民医院和浙江大学附属第二医院 6 个临床药理基地完成)。两组患者分别按入组先后分配研究编号, 以数字法随机分用药组及对照组。

1.2.2 药品及给药方法 试验药为 dl-3正丁基苯酞软胶囊 (石家庄制药集团有限公司生产, 批号: 991106), 每次口服 200mg (2 粒), 4 次 /d, 1 个疗程为 20 d。安慰剂为植物油, 剂量、包装、剂型、批号及用法与试验药物无异, 由石家庄制药集团有限公司提供。药品编码由统计单位按各中心承担例数, 根据随机表产生。基础用药为复方丹参注射液 (上海第一生化制药厂生产, 批号: 991215) 16ml 加于 5% 葡萄糖液或等渗盐水 500ml 内, 静脉滴注, 1 次 /d, 共 14 d。

1.2.3 试验方法 由研究者记录受试者试验前基本资料和病史, 对受试者进行体格检查、既往病史评分、伴发病评分及用药前神经功能缺失评分和生活能力状态分级。同时进行 CT、心电图、胸部 x 线片、血液常规、尿常规、粪常规和血液生化学检查。在治疗后第 11 天和第 21 天对受试者进行随访, 进行神经功能缺失评分和生活能力状态分级评分, 观察不良反应并及时做出评价和处理, 并跟踪观测受试者不良反应, 直至消失。对用药组和对照组受试者包括年龄、性别、既往疾病史评分、伴发病评分、入组时的神经功能缺失评分和生活能力状态分级及不同医院的疗效, 均做均衡性检验, 差异无显著意义 ( $P > 0.05$ )。

1.2.4 剔除标准 依从性很差及不合作者, 停止试验, 并更换受试者。由于疗效不满意或耐受性差提前中断用药者, 用于安全性的评价分析。

1.2.5 统计学分析 差异显著性检验采用  $\chi^2$  检验、秩和检验、ANOVA 和  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 受试者依从性

组共入选患者 144 例, 脱落 9 例 (6.3%), 1 例在治疗后的第 2 天出现进展性卒中, 转到其他医院; 另外 8 例自动退出研究。 组入选患者 299 例, 脱落 17 例 (5.7%), 1 例治疗过程中出现进展性卒中, 1 例治疗 3 d 后出现腹泻, 停药 3 d 后症状消失, 其他 15 例自动退出。

### 2.2 疗效

组完整病例 135 例, 用药组完成受试者 67 例, 对照组完成受试者 68 例。用药组有效率为 73.1% (49/67), 对照组有效率为 41.2% (28/68), 两者比较, 差异有显著意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。采用 Mann-Whitney 方法分析发现, 用药组与对照组在用药后 11 d 和 21 d, 神经功能缺失评分差异均有显著意义, 见表 2。用药组与对照组在用药后 11 d 和 21 d 的生活能力状态分级评分差异均有显著意义, 见表 3。

组完整病例 282 例, 有效率为 63.9%。用药前神经功能缺失评分为  $19.6 \pm 5.7$ , 治疗后 11 d 为  $13.7 \pm 6.9$ , 两者比较差异有显著意义 ( $P < 0.01$ ); 治疗后 21 d 神经功能缺失评分为  $9.9 \pm 6.7$ , 与治疗 11 d 比较, 差异有显著意义 ( $P < 0.01$ )。用药后 11 d 生活能力状态分级评分为  $3.9 \pm 1.3$ , 治疗前为  $4.7 \pm 0.9$ , 两者比较差异有显著意义 ( $P < 0.01$ ); 治疗后 21 d 评分为  $2.6 \pm 1.4$ , 与治疗 11 d 比较, 差异有显著意义 ( $P < 0.01$ )。

表 1 组患者用药组与对照组疗效比较 (例数)

组别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效率
用药组	67	4(6.0)	45(67.2)	16(23.9)	2(2.9)	0(0)	73.1%
对照组	68	0(6.0)	28(41.2)	33(48.5)	7(10.3)	0(0)	41.2%
$\chi^2$ 值							- 3.73
P 值							< 0.01

注: 括号内为百分比

表 2 组患者用药组与对照组治疗前后神经功能缺失评分情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	神经功能缺失评分 (分)		
		治疗前	治疗后 11 d	治疗后 21 d
用药组	67	$18.8 \pm 4.4$	$12.6 \pm 5.9$	$8.2 \pm 5.1$
对照组	68	$19.9 \pm 4.0$	$15.0 \pm 4.5$	$10.9 \pm 4.5$
t 值			- 2.972	- 3.508
P 值			< 0.03	< 0.01

表 3 组患者用药组与对照组治疗前后生活能力状态分级评分 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	生活能力状态分级 (分)		
		治疗前	治疗后 11 d	治疗后 21 d
用药组	67	$4.5 \pm 0.9$	$3.6 \pm 1.3$	$2.6 \pm 1.3$
对照组	68	$4.6 \pm 1.0$	$4.0 \pm 1.4$	$3.3 \pm 1.3$
t 值			- 1.825	- 3.262
P 值			0.066	< 0.01

### 2.3 安全性分析

组用药组共计入组 72 例, 脱落 5 例, 脱落与药物无关, 只有 1 例患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 由 24U/L 升到 49U/L。不良反应的发生率为 1.4%, 无其他不良反应的记录。

组 299 例, 脱落 17 例, 除 1 例发生腹泻脱落外, 均与药物无关, 不良反应中最明显的是肝功能异常, 26 例 (8.7%) ALT 升高, 23 例 (7.7%) 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高, 多数患者 ALT 水平在 80U/L 以内, 超过 120U/L 以上者 2 例 (2/26), AST 明显升高患者 1 例。1 例受试者用药 3 d 后出现腹泻, 占 0.33%。其他各项检查指标如尿常规、粪常规、血常规、肾功能、血糖和心电图等在用药前、后无明显变化。

## 3 讨论

经中国医学科学院药物研究所的科研人员 20 余年的研究证明, d1-3 正丁基苯酞软胶囊对动物急性缺血性卒中具有多种机制的治疗作用。本临床研究进一步观察其对急性缺血性卒中患者的疗效和不良反应, 证实对改善神经功能和提高生活能力均有显著性影响, 疗效是肯定的。但因该药是口服制剂, 在治疗中与丹参注射液同时应用, 尽管疗效明显优于单纯丹参组, 但单独用药的疗效, 有待在今后的应用中进一步观察和总结。

该药的主要不良反应是肝功能异常, 组肝功能异常为 1.4%, 组为 8.7%, 明显低于多中心、随机、双盲、安慰剂对照组的 17.5%。

总之, 以上研究结果表明 d1-3 正丁基苯酞软胶囊对中度急性缺血性卒中的治疗安全、有效, 推荐可作为急性缺血性卒中的早期用药。鉴于临床上常采取联合给药的方式治疗缺血性卒中, 因此, 建议在二期临床研究中进一步观察 d1-3 正丁基苯酞软胶囊与其他药物联合应用时的疗效和不良反应。

鸣谢:北京协和医院临床药理基地主任单渊东教授;河北省医科大学统计教研室的刘勛教授;中国协和医科大学统计室韩晓梅教授。

### 参考文献

- 1 冯亦璞,孙亚丁,陈宝泰,等.小鼠缺血后的能量代谢改变和药物作用.药理学报,1989,24:89-93.
- 2 冯亦璞,胡盾,张丽英.丁基苯酞对小鼠全脑缺血的保护作用.药理学报,1995,30:741-745.
- 3 刘小光,冯亦璞.丁基苯酞对局部脑缺血大鼠行为和病理改变的影响.药理学报,1995,30:869-873.
- 4 阎超华,冯亦璞,张均田.丁基苯酞对大鼠中动脉闭塞鼠局部脑血流量的影响.药理学报,1998,33:36-39.

- 5 熊杰,冯亦璞.丁基苯酞对线粒体呼吸链复合酶活性的影响.药理学报,1998,34:241-245.
- 6 林建峰,冯亦璞.丁基苯酞对局部脑缺血大鼠神经元迟发性损伤及细胞内钙的影响.药理学报,1996,31:166-170.
- 7 熊杰,冯亦璞.丁基苯酞对大鼠缺血再灌注 HSP70mRNA 和 c-fos 表达的影响.药理学报,1998,33:406-451.
- 8 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).中华神经科杂志,1996,29:381-383.

(收稿日期:2005-01-06)

(本文编辑:张学锋)

(上接 111 页)

料,患者间存在着年龄、性别、健康状况、发病时间、用药情况等诸多因素差别,很难找到合适的配对资料,对文献报道的数值仅能作为参考。

### 参考文献

- 1 赵静霞,李春岩,时高峰,等.正常成人多层螺旋 CT 灌注成像的脑血流动力学研究.中华放射学杂志,2004,38:254-258.
- 2 梁晨阳,高培毅,袁芳,等.可控大鼠急性脑局部缺血模型的建立及 CT 灌注成像与病理学评价.中华放射学杂志,2003,37:210-215.
- 3 汤小明,李澄,王礼同,等.多层 CT 脑灌注成像在早期脑梗死中的初步应用.放射学实践,2003,18:255-257.
- 4 韩鸿宾,谢敬霞.MR 扩散与灌注成像在脑缺血诊断中的应用.中华放射学杂志,1998,32:364-369.
- 5 Provenzale JM, Jahan R, Naidich TP, et al Assessment of the patient with hyperacute stroke: imaging and therapy. Radiology, 2003, 229: 347-359.

- 6 刘翔,戴建平.CT灌注在颅脑的临床应用研究.中华放射学杂志,1999,33:439-441.
- 7 Fiorella D, Heiseman J, Prenger E, et al Assessment of the reproducibility of postprocessing dynamic CT perfusion data. AMJN, 2004, 25: 97-107.
- 8 Hoeffner EG, Jain R, Gujar SK, et al Cerebral Perfusion CT: technique and clinical applications. Radiology, 2004, 231: 632-644.
- 9 Kloska SP, Nabavi DG, Gaus C, et al Acute stroke assessment with CT: do we need multimodal evaluation? Radiology, 2004, 233: 79-86.
- 10 Nabavi DG, Kloska SP, Nam EM, et al Multimodal stroke assessment using computed tomography. Stroke, 2002, 33: 2819.

(收稿日期:2005-01-11)

(本文编辑:张学锋)