

马来酸桂哌齐特注射液明显促进急性缺血性脑卒中患者的早期功能恢复：一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅳ期临床研究

倪俊¹ 陈会生² 陈国芳³ 纪勇⁴ 易飞⁵ 张卓伯⁶ 杨弋⁷ 吴晋⁸ 蔡学礼⁹
邵蓓¹⁰ 王剑锋¹¹ 刘雅芳¹² 耿德勤¹³ 屈新辉¹⁴ 李晓红¹⁵ 魏琰¹⁶ 丁建平¹⁷
吕桦¹⁸ 黄一宁¹⁹ 黄勇华²⁰ 肖波²¹ 龚涛²² 崔丽英¹

¹中国医学科学院北京协和医院神经内科 100730; ²北部战区总医院神经内科 110016; ³徐州市中心医院神经内科 221009; ⁴天津市环湖医院神经内科 300350; ⁵萍乡市人民医院神经内科, 江西萍乡 337055; ⁶哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科 150001; ⁷吉林大学第一医院神经内科, 长春 130021; ⁸南京医科大学第二附属医院神经内科 210011; ⁹丽水市中心医院神经内科, 浙江丽水 323000; ¹⁰温州医科大学附属第一医院神经内科 325000; ¹¹大连市中心医院神经内科 116033; ¹²黄石市中心医院神经内科, 湖北黄石 435000; ¹³徐州医学院附属医院神经内科 221006; ¹⁴江西省人民医院神经内科, 南昌 330006; ¹⁵济南市中心医院神经内科 250013; ¹⁶衡水市人民医院(哈励逊国际和平医院)神经内科, 河北衡水 100191; ¹⁷首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053; ¹⁸陕西省人民医院神经内科, 西安 710068; ¹⁹北京大学第一医院神经内科 100034; ²⁰解放军总医院第七医学中心神经内科, 北京 100007; ²¹中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008; ²²北京医院神经内科 100730

通信作者: 崔丽英, Email: pumchcuily@sina.com

【摘要】目的 评估马来酸桂哌齐特注射液治疗急性缺血性脑卒中的早期有效性和安全性。**方法** 本研究为多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅳ期临床研究, 由北京协和医院牵头, 全国 65 家国家临床试验机构的神经内科专业组共同完成。于 2016 年 8 月至 2019 年 2 月连续入组发病时间≤48 h, 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为 7~25 分的急性前循环非心源性脑梗死患者, 其中 937 例(治疗组 466 例, 对照组 471 例)进入最终全分析集进行分析。以用药后 14 d 改良 Rankin 量表(mRS)评分≤1 分比例和 Barthel 指数为疗效终点, 安全性终点指标包括用药后 14 d 的生命体征、实验室检查指标和心电图结果。**结果** 共入组 946 例患者, 其中 937 例纳入最终分析。多因素 Logistic 回归分析显示, 治疗组用药后 14 d mRS≤1 分受试者比例高于对照组[分别为 102/466 (21.89%) 和 76/471 (16.14%)], 两组间差异具有统计学意义($OR=0.677, 95\%CI 0.484 \sim 0.948, P=0.023$); 治疗组病后 14 d Barthel 指数≥95 受试者比例高于对照组[分别为 125/466 (26.82%) 和 91/471 (19.32%)], 两组间差异具有统计学意义($OR=0.632, 95\%CI 0.459 \sim 0.869, P=0.005$)。两组间不良事件发生率相似。**结论** 马来酸桂哌齐特注射液治疗急性缺血性脑卒中, 早期即可显著改善患者残障程度和日常生活能

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200616-00444

收稿日期 2020-06-16 本文编辑 郑晴

引用本文: 倪俊, 陈会生, 陈国芳, 等. 马来酸桂哌齐特注射液明显促进急性缺血性脑卒中患者的早期功能恢复: 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅳ期临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(10): 790-797.

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200616-00444.



力,且安全性良好。

【关键词】 脑梗塞; 多中心研究; 随机对照试验; 疗效比较研究; 马来酸桂哌齐特; 安慰剂
临床试验注册:中国临床试验注册中心(ChiCTR-1900023827);国家药品监督管理局药品审评中心(CTR20160292)

Cinepazide maleate injection reduced the disability rate for acute ischemic stroke patients: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase IV clinical trial

Ni Jun¹, Chen Huisheng², Chen Guofang³, Ji Yong⁴, Yi Fei⁵, Zhang Zhuobo⁶, Yang Yi⁷, Wu Jin⁸, Cai Xueli⁹, Shao Bei¹⁰, Wang Jianfeng¹¹, Liu Yafang¹², Geng Deqin¹³, Qu Xinhui¹⁴, Li Xiaohong¹⁵, Wei Yan¹⁶, Ding Jianping¹⁷, Lyu Hua¹⁸, Huang Yining¹⁹, Huang Yonghua²⁰, Xiao Bo²¹, Gong Tao²², Cui Liying¹

¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Neurology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China; ³Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China; ⁴Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China; ⁵Department of Neurology, Pingxiang People's Hospital, Pingxiang, Jiangxi 337055, China; ⁶Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; ⁷Department of Neurology, First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; ⁸Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China; ⁹Department of Neurology, Lishui Municipal Central Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China; ¹⁰Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; ¹¹Department of Neurology, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116033, China; ¹²Department of Neurology, Huangshi Central Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China; ¹³Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China; ¹⁴Department of Neurology, Jiangxi Provincial People's Hospital affiliated to Nanchang University, Nanchang 330006, China; ¹⁵Department of Neurology, Jinan Central Hospital, Jinan 250013, China; ¹⁶Department of Neurology, Hengshui People's Hospital (Harrison International Peace Hospital), Hengshui, Hebei100191, China; ¹⁷Department of Neurology, Xuan Wu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; ¹⁸Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China; ¹⁹Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ²⁰Department of Neurology, Seventh Medical Center of the Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100007, China; ²¹Department of Neurology, Xiangya Hospital Central South University, Changsha 410008, China; ²²Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Cui Liying, Email: pumchcuily@sina.com

【 Abstract 】 Objective To assess the efficacy and safety of cinepazide maleate injection in the treatment of patients with acute ischemic stroke. **Methods** A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IV clinical trial, led by Peking Union Medical College Hospital, was conducted in 65 Hospitals in China. The efficacy of cinepazide maleate injection in patients with acute anterior circulation cerebral infarction with onset time of ≤ 48 hours, $7 \leq$ National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score ≤ 25 was assessed from August 2016 to February 2019, using the proportion of modified Rankin scale (mRS) score ≤ 1 and Barthel index (BI) score ≤ 95 on day 14 as efficacy endpoint. The patients were divided into treatment group who were treated with cinepazide maleate injection and control group who were treated with placebo. **Results** A total 937 patients were involved in the final efficacy analysis (466 in treatment group and 471 in control group). The proportion of subjects with mRS score ≤ 1 on day 14 after treatment were higher in the treatment group than that in the control group (102/466(21.89%) vs 76/471(16.14%)). Logistic regression analysis showed that patients treated with cinepazide maleate were significantly more likely to have a favorable outcome (mRS score ≤ 1) than patients treated with placebo on day 14 ($OR=0.677$, 95% CI 0.484—0.948, $P=0.023$), and patients treated with cinepazide maleate were more likely to reach independence in activities of daily living (Barthel Index ≥ 95) than those treated with placebo on day 14 (125/466(26.82%) vs 91/471(19.32%); $OR=0.632$, 95% CI 0.459—0.869, $P=0.005$). The rate of adverse events was similar between the treatment and control groups. **Conclusion** The 14-day treatment with cinepazide maleate injection could reduce the degree of disability whereas did not increase the risk of adverse events.

【 Key words 】 Brain infarction; Multicenter study; Randomized controlled trial; Comparative effectiveness research; Cinepazide maleate; Placebos

Trial registration: Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR1900023827); Center for Drug Evaluation, NMPA (CTR20160292)

Conflicts of interest: None declared

缺血性脑卒中是世界范围内高发病率、高致残率、高病死率的疾病^[1],约占各类脑卒中的 69.4%~70.8%^[2-3],卒中后残疾直接影响个人和家庭生活质量。迄今为止,各国指南推荐使用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)溶栓用于治疗超急性期缺血性脑卒中,可显著改善神经功能缺损^[4-5]。此外,指南还推荐抗栓(包括抗血小板和抗凝治疗)、他汀及控制高危因素等治疗用于缺血性脑卒中二级预防。

马来酸桂哌齐特是一种哌嗪衍生物,药理研究证明,它可以增强内源性腺苷作用,延缓腺苷降解,抑制血小板聚集,降低血液黏度,并改善血液流变学^[6-10]。马来酸桂哌齐特注射液于 2002 年在中国获得批准,被广泛用于治疗急性缺血性脑卒中,不稳定型心绞痛和其他脑血管疾病^[11-14]。但目前临床证据多限于小样本量研究,临床亟需高质量、大样本量的随机对照试验进一步确证马来酸桂哌齐特治疗缺血性脑卒中的疗效和安全性。

本研究由北京协和医院牵头,通过全国 65 家医院的合作,自 2016 年 8 月至 2019 年 2 月完成了马来酸桂哌齐特注射液治疗急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 IV 期临床研究。研究结果已证实:马来酸桂哌齐特注射液治疗急性缺血性脑卒中能显著改善 90 d 预后和日常生活能力(另文发表)。此外,国际公认的急性卒中治疗疗效判断指标为 90 d 改良 Rankin 量表(mRS)评分^[15],但是国内情况与国外不同,2 周以后多数患者已出院回家或回到社区医院,出院后用药情况复杂,尽管研究严格限制了要求,但影响 90 d 预后的混杂因素仍可能存在^[16-17]。因此,本研究的目的是探究马来酸桂哌齐特注射液 14 d 治疗结束时,患者残障程度和日常生活能力的改善情况,以期了解药物在治疗早期[(14±1)d]的疗效。

资料和方法

一、研究设计

本研究为多中心、随机、双盲、安慰剂对照 IV 期临床研究,用于评估马来酸桂哌齐特注射液治疗急性缺血性脑卒中患者的疗效和安全性。由北京协和医院牵头,全国 65 家国家临床试验机构的神经内科专业组共同完成了本试验。本临床研究经北

京协和医院伦理委员会审核批准并得到伦理委员会批件(批号:KS2016038)后开始实施。

二、研究对象

1. 入选标准:(1)年龄 18~80 周岁,根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》^[18]诊断为急性颈内动脉系统(前循环)脑梗死,首次发病或既往卒中但是本次病前 mRS 评分为 0~1 分的患者;(2)发病至随机用药在 48 h 内;(3)就诊时 NIHSS 评分为 5~25 分;(4)全部受试者均自愿接受临床试验并签署知情同意书。

2. 排除标准:(1)复发型脑梗死患者此次发病前 mRS 评分≥2 分。(2)头颅 CT 提示颅内出血性疾病(如出血性脑卒中、硬膜外血肿、颅内血肿、脑室出血、蛛网膜下腔出血等)。(3)脑梗死伴意识障碍(NIHSS 评分 1a 项得分≥1 分)、短暂性脑缺血发作、脑动脉炎、脑肿瘤、脑外伤、颅内感染、脑寄生虫病患者。(4)此次发病后已行或需要行介入、溶栓、降纤治疗的患者。(5)筛选期有以下任何一种疾病病史或证据:①高血压病控制不佳,筛选期收缩压≥200 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压≥110 mmHg;②心源性栓塞高危因素者(如本次发病合并风湿性心脏病或心电图/动态心电图检查显示心房颤动,或心脏瓣膜病变、室壁瘤等),近 6 个月内出现急性心梗或行介入治疗,心力衰竭(入组时美国纽约心脏病学会分级为 III~IV 级)患者;③有出血倾向或 3 个月内发生过严重出血者;④癫痫者;⑤合并恶性肿瘤、血液、消化或其他系统严重或进行性疾病;⑥合并其他精神疾病而无法合作或不愿合作患者。(6)筛选前有任何一项实验室检查指标符合下列标准:①入院血常规提示:白细胞<正常值下限(参考所在的研究中心实验室检查正常值范围);②入院肝肾功能提示:丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶>1.5 倍正常值上限,肌酐>1.2 倍正常值上限(参考所在的研究中心实验室检查正常值范围);③其他有临床意义的实验室检查异常,并经研究者判定不宜入组的情况。(7)过敏体质或对试验用药马来酸桂哌齐特、胞磷胆碱成分、辅料或类似成分过敏者。(8)怀疑或确有酒精、药物滥用病史。(9)妊娠、哺乳期妇女或近期有计划妊娠以及不愿意使用避孕措施者。(10)预计生存期低于 3 个月。

(11)入住前3个月内参加过其他临床试验者。(12)研究者认为不宜参加本临床试验患者。

三、方案修订

本研究最初纳入的受试者为首次诊断时NIHSS评分为5~25分的患者。研究进行过程中,国家食品药品监督管理局于2018年2月9日发布《急性缺血性脑卒中治疗药物临床试验技术指导原则》的通告(2018年第28号)指出,由于病情较轻的患者自我恢复的可能性高,各类研究纳入标准中应排除这类患者。因此,在完成533例受试者出组后,我们在盲态下对出组患者的研究主要终点事件进行了统计,发现基线NIHSS评分5~6分的受试者90 d有效率高达87.5%。我们分析产生这一结果的原因与病情较轻患者的自我恢复能力高相关。而TOAST研究^[19]结果亦显示,基线时NIHSS评分≤6分的急性缺血性脑卒中患者有较高的自我恢复能力,预后较好。

基于上述原因,我们修订了纳入标准,将患者自我恢复能力较高的(本研究入组的NIHSS评分为5~6分)患者在研究中予以排除。入选标准中第(3)条“就诊时5分≤NIHSS评分≤25分”修订为“就诊时7分≤NIHSS评分≤25分”,以减少NIHSS评分5~6分的轻症患者可能的自然恢复对研究结果的影响,研究中期在盲态情况下,研究团队对方案进行了修改,包括后续仅入组NIHSS评分7~25分的患者,疗效分析集只包括7≤NIHSS评分≤25分的患者,所有5~25分患者全部进入安全性分析集。

四、分组及给药

筛选合格的受试者通过交互式网络应答系统(IWRS)按1:1的比例采用中央随机分配至治疗组与对照组;治疗期所有受试者将接受马来酸桂哌齐特注射液或安慰剂治疗。治疗方法:马来酸桂哌齐特注射液(北京四环制药有限公司):2 ml×4支溶于生理盐水500 ml中静脉滴注,速度为100 ml/h,总滴注时间(5.0±0.5) h,每天1次,连续给药14 d。安慰剂:马来酸桂哌齐特注射液安慰剂2 ml×4支溶于生理盐水500 ml中静脉滴注,速度为100 ml/h,总滴注时间(5.0±0.5) h,每天1次,连续给药14 d。治疗期间所有受试者均需接受基础治疗:胞磷胆碱钠注射液0.5 g,溶于5%葡萄糖注射液或生理盐水250 ml静脉缓慢滴注,每天1次,连续给药10 d。并参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》给予降压、降糖、降脂、抗凝或甘露醇降颅压等治疗。整个试验期间所有受试者均不允许进行介入、溶栓、降纤、除阿司匹林和氯吡格雷外的任何血小板

抑制剂、除试验药物外的其他脑血管扩张剂、其他神经保护剂(胞磷胆碱钠除外)、改善脑循环的药物治疗以及任何具有活血化瘀功效或适应证为治疗脑梗死的中药治疗,包括中药饮片、中成药制剂。

马来酸桂哌齐特注射液由北京四环制药有限公司提供,批号为16031747,规格为80 mg/2 ml;马来酸桂哌齐特注射液安慰剂为灭菌注射用水,由北京四环制药有限公司提供,批号16030101,规格为2 ml;胞磷胆碱钠注射液由国药集团容生制药有限公司提供,批号1510310,规格为0.25 g/2 ml。

五、疗效评估

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及完善影像学及实验室检查;评估筛选期mRS、NIHSS评分作为基线数据,并于治疗期第14、30及90天评估mRS、NIHSS评分及Barthel指数作为疗效数据。本研究主要疗效指标为第90 d mRS评分≤2分的受试者比例;次要疗效指标为第14、30及90天时mRS、NIHSS评分及Barthel指数变化。主要疗效指标(90 d mRS评分≤2分受试者比例)的研究结果已另文发表,本文主要探讨患者用药结束时[(14±1)d]的mRS评分改善情况和日常生活能力(Barthel指数)改善情况。

六、安全性评估

本研究安全性指标包括生命体征、不良事件、实验室指标(血常规、尿常规、生化检查、凝血检查、血脂检查)及心电图等。

七、统计学分析

统计数据采用SAS9.4软件(SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)进行分析。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例(%)表示,组间比较采用卡方检验,并采用多因素Logistic回归分析确定组间疗效差异。用药后14 d有效性分析主要依据全分析集。全分析集的定义为所有就诊时NIHSS评分≥7分且经过随机化接受试验药物治疗的受试者。有效性指标的单因素分析采用卡方检验,并采用多因素Logistic回归分析确定组间疗效差异。

安全性评估主要依据安全性分析集,安全性分析集的定义为所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。本文主要探讨治疗结束时的安全性事件。安全性指标采用描述性统计,组间比较采用卡方检验。统计检验均采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 则表示差异有统计学意义。

结 果

一、人群特征

根据第一版研究方案,整个研究共入组受试者 1 301 例(治疗组 650 例,对照组 651 例);依据中期修订的方案,研究只纳入 NIHSS \geq 7 分患者 946 例进行疗效分析,其中 9 例随机后未接受药物治疗,最终 937 例(治疗组与对照组分别为 466 例和 471 例)进入全分析集。全分析集人群的年龄组间差异具有统计学意义,其余基线人口学特征、疾病严重程度(NIHSS 评分)、既往病史及本次脑梗死平均发病时间等组间差异并无统计学意义,详细资料见表 1。共有 841/937 例(89.75%)患者完成研究,脱落

率为 10.25%(96/937),脱落主要原因有:不良事件、受试者本人要求退出试验、受试者失访和其他(表 2),各指标组间差异无统计学意义。

二、疗效分析

治疗组的第 14 天 mRS 评分 \leq 1 分受试者比例高于对照组[分别为 102/466(21.89%) 和 76/471(16.14%)],Barthel 指数 \geq 95 受试者比例高于对照组[分别为 125/466(26.82%)和 91/471(19.32%)]。进一步多元 Logistics 回归校正了发病时 NIHSS 评分和起病至用药时间后,结果显示马来酸桂哌齐特治疗组患者第 14 天 mRS 评分 \leq 1 分的比例显著高于对照组($OR=0.677$, $95\%CI$ 0.484~0.948, $P=$

表 1 马来酸桂哌齐特注射液治疗急性缺血性脑卒中试验组和对照组的基线人口学资料(全分析集)

Table 1 Baseline demographic data of cinpezide maleate injection in the treatment of acute ischemic stroke in the treatment group and the control group (full analysis set)

项目	试验组(n=466)	对照组(n=471)	合计(n=937)	检验值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.30 \pm 10.30	62.10 \pm 9.70	61.20 \pm 10.00	2.754 ^a	0.006
男性[例(%)]	312(66.95)	309(65.61)	621(66.28)	0.190	0.663
汉族[例(%)]	443(95.06)	443(94.06)	886(94.56)	0.464	0.496
酗酒史[例(%)]					
偶尔	43(9.23)	44(9.34)	87(9.28)	3.637	0.952
经常	100(21.46)	94(19.96)	194(20.70)	0.321	0.571
戒酒	16(3.43)	16(3.40)	32(3.42)	9.434	0.975
无吸烟史[例(%)]	24(5.15)	28(5.94)	52(5.55)	0.282	0.595
实验室检查($\bar{x} \pm s$)					
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	4.72 \pm 0.54	4.69 \pm 0.57	4.71 \pm 0.56	0.827 ^a	0.409
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.91 \pm 2.65	7.77 \pm 2.52	7.84 \pm 2.59	0.829 ^a	0.407
血红蛋白(g/L)	143.64 \pm 16.31	141.68 \pm 16.74	142.67 \pm 16.55	1.815 ^a	0.070
血小板计数($\times 10^9/L$)	224.14 \pm 59.56	222.18 \pm 59.07	223.16 \pm 59.29	0.506 ^a	0.613
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	21.83 \pm 11.75	21.87 \pm 12.28	21.85 \pm 12.01	5.093 ^a	0.959
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	21.47 \pm 8.14	21.16 \pm 7.80	21.31 \pm 7.97	0.595 ^a	0.551
碱性磷酸酶(U/L)	85.98 \pm 27.11	84.9 \pm 26.63	85.44 \pm 26.87	0.615 ^a	0.539
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	14.31 \pm 7.04	13.72 \pm 6.49	14.01 \pm 6.77	1.334 ^a	0.183
体重指数(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	24.44 \pm 3.38	24.16 \pm 3.30	24.30 \pm 3.34	1.283 ^a	0.199
NIHSS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	8.70 \pm 2.37	8.80 \pm 2.37	8.80 \pm 2.37	0.646 ^a	0.519
本次脑梗死发病时间(h, $\bar{x} \pm s$)	30.90 \pm 11.21	31.00 \pm 11.49	30.90 \pm 11.35	0.135 ^a	0.893
≤ 12 h[例(%)]	24(5.15)	30(6.37)	54(5.76)	0.641	0.423
12~24 h[例(%)]	122(26.18)	119(25.27)	241(25.72)	0.102	0.749
24~48 h[例(%)]	316(67.81)	319(67.73)	635(67.77)	7.374	0.978
>48 h[例(%)]	4(0.86)	3(0.64)	7(0.75)	2.010	0.989
既往史[例(%)]					
高血压	348(74.68)	343(72.82)	691(73.75)	0.416	0.519
糖尿病	145(31.11)	160(33.97)	305(32.55)	0.869	0.351
高脂血症	161(34.55)	156(33.12)	317(33.83)	0.213	0.644
冠心病	51(10.94)	43(9.13)	94(10.03)	0.855	0.355
脑梗死	110(23.61)	107(22.72)	217(23.23)	0.104	0.747

注:^a为 t 检验的 t 值,其余为卡方检验的 χ^2 值;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表

表 2 马来酸桂哌齐特注射液治疗急性缺血性脑卒中受试者脱落原因分析[全分析集,例(%)]

Table 2 Analysis of reasons for exfoliation of subjects with acute ischemic stroke treated by cinepazide maleate injection (full analysis set, n(%))

项目	试验组(n=466)	对照组(n=471)	合计(n=937)	χ ² 值	P 值
完成试验	416(89.27)	425(90.23)	841(89.75)	0.236	0.627
提前退出试验原因	50(10.73)	46(9.77)	96(10.25)	0.236	0.627
不良事件	12(2.58)	14(2.97)	26(2.77)	0.137	0.711
受试者失访	8(1.72)	2(0.42)	10(1.07)	2.581	0.108
受试者本人要求退出本研究	14(3.00)	19(4.03)	33(3.52)	0.731	0.393
受试者对试验方案依从性差	0(0.00)	1(0.21)	1(0.11)	2.851	0.996
严重方案违背	0(0.00)	1(0.21)	1(0.11)	2.851	0.996
其他	16(3.43)	9(1.91)	25(2.67)	2.091	0.148

0.023); 治疗组患者第 14 天 NIHSS 评分为(5.4±3.6)分, 对照组为(5.6±3.6)分, 两组患者 NIHSS 评分较基线下降值分别为(3.3±2.6)分和(3.2±2.8)分, 但差异均无统计学意义。试验组第 14 d Barthel 指数≥95 比例亦显著高于对照组(OR=0.632, 95% CI 0.459 ~ 0.869, P=0.005)。

所有 937 例患者 mRS 得分位图详见图 1。

三、安全性分析

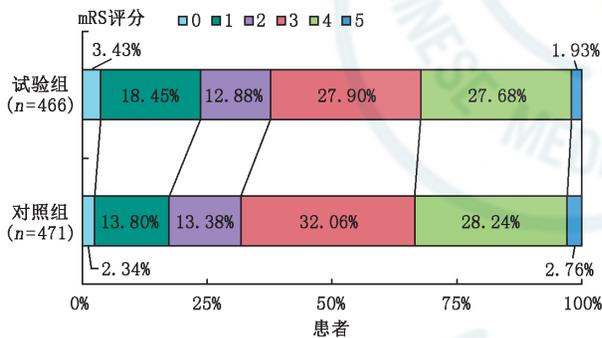


图 1 马来酸桂哌齐特注射液治疗急性缺血性脑卒中第 14 天试验组和对照组的改良 Rankin 量表(mRS)得分位图

Figure 1 Displacement diagram of modified Rankin Scale scores in the treatment group and the control group on day 14 of cinepazide maleate injection in the treatment of acute ischemic stroke

表 3 马来酸桂哌齐特注射液治疗急性缺血性脑卒中治疗期不良事件总结[安全性分析集,例(%)]

Table 3 Summary of adverse events during treatment of acute ischemic stroke by cinepazide maleate injection (safety analysis set, n(%))

项目	试验组(n=643)	对照组(n=648)	合计(n=1 291)	χ ² 值	P 值
相关不良事件	56(8.71)	74(11.42)	130(10.07)	2.619	0.106
相关严重不良事件	1(0.16)	1(0.15)	2(0.15)	0.493	0.483
导致治疗终止的不良事件	10(1.56)	10(1.54)	20(1.55)	3.047	0.986
导致死亡的不良事件	2(0.31)	3(0.46)	5(0.39)	7.529	0.993
发生率≥1%的相关不良事件					
肝功能异常	11(1.71)	14(2.16)	25(1.94)	0.344	0.558
头痛	6(0.93)	9(1.39)	15(1.16)	0.584	0.445

注: 编码辞典为 MedDRA 21.1(中文版); 相关不良事件包括与研究药物“肯定有关”“很可能有关”“可能有关”的不良事件

入组的 1 301 例受试者有 10 例随机后未接受研究药物治疗, 故进入安全性分析集的患者共 1 291 例, 治疗组和对照组分别为 643 例和 648 例。治疗组有 56 例(8.71%)受试者发生了 71 例次与试验用药物相关不良事件; 对照组有 74 例(11.42%)受试者发生了 96 例次试验用药物相关不良事件。两组间差异无统计学意义(表 3)。所有相关不良事件发生率最高的为肝功能异常, 治疗组与对照组分别为 1.71%(11/643)与 2.16%(14/648); 其次是头痛, 治疗组与对照组分别为 0.93%(6/643)与 1.39%(9/648)。两组相关不良事件发生率差异无统计学意义(表 3)。

讨论

本研究持续观察了治疗后 14、30、90 d 时的神经功能预后情况, 90 d 预后是国际类似研究中广泛接受的主要终点事件评估时间点, 并已作为本研究主要终点指标(另文发表)。然而在中国, 急性缺血性脑卒中患者一般住院时间在 14 d 以内, 患者出院后在缺少医师监管的情况下, 序贯治疗情况通常较为复杂, 因此患者出院时(14 d)的疗效评估可能更

具有代表性。本研究结果证明:用药后 14 d 残障程度(mRS 评分 ≤ 1 分)和日常生活能力显著改善(Barthel 指数 ≥ 95)显著改善,我们认为在严格保证受试者随机盲态分配的前提下,该结果具有重要的临床意义:(1)既往研究结果表明,脑卒中急性期的功能残障程度和日常生活能力与长期预后存在着关联性^[20],而本研究结果也显示了这样的趋势。(2)患者出院后的康复治疗期,可能应用多种治疗手段,包括改善循环类药物,从一定意义上对随机对照研究结果有一定的干扰,而出院前的用药严格依照试验设计,因此患者出院时的终点指标更能客观反映试验药物的临床效果。(3)患者出院时的残障程度和日常生活能力的改善可提高患者对后续康复治疗的依从性,同时为后期康复治疗赢得时间。(4)早期改善患者的残障水平(mRS 评分 ≤ 1 分)和日常生活能力,可以缩短患者出院后的康复治疗时间,提高患者的生活质量,减少卒中后家庭陪护,因此具有重要的卫生经济学价值。

基础研究显示,马来酸桂哌齐注射液对急性缺血性脑卒中的临床疗效主要是通过腺苷增效的药理作用机理实现。缺血期间,腺苷大量释放^[21],可通过减少 Ca^{2+} 内流并降低兴奋性神经递质谷氨酸的突触前释放来减轻脑损伤^[21-23]。尽管许多选择性 A1 受体激动剂可引起镇静、心动过缓和低血压,但腺苷及其受体是卒中治疗的潜在有力靶点^[24]。作为内源性腺苷增强剂,马来酸桂哌齐不仅可以选择性增强腺苷的松弛反应,还可以通过其对血管内皮功能的影响来防止腺苷降解并增加血管舒张作用,从而潜在降低卒中后残障程度^[9, 25-26]。

马来酸桂哌齐特的安全性与既往文献报道相似^[27-30],既往研究者认为其与血液系统相关的不良事件有关(例如白细胞减少症和中性粒细胞减少症)^[27]。在一项研究中白细胞减少症的发生率为 0.4%^[27],另一项研究中为 0.2%^[30]。两项研究均未报道粒细胞缺乏症的情况。本研究中,只有 1 例(0.16%)患者白细胞减少被判定为与马来酸桂哌齐特相关,后未给予特殊处理即恢复正常,未发现粒细胞缺乏症,与既往报道类似。本研究中 14 d 治疗期内患者依从性好,接受药物治疗、完成研究的受试者比例约 90%,更能说明药物的肯定疗效,为患者后续的康复奠定了基础和争取了时间。

综上所述,马来酸桂哌齐注射液治疗急性缺血性脑卒中早期疗效好,能显著降低患者第 14 天的残障程度,安全性好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 倪俊:研究设计及论文撰写;陈会生、陈国芳、纪勇、易飞、张卓伯、杨弋、吴晋、蔡学礼、邵蓓、王剑锋、刘雅芳、耿德勤、屈新辉、李晓红、魏琰、丁建平、吕桦、黄一宁、黄勇华、肖波、龚涛:研究执行并数据收集;崔丽英:研究设计及论文的最终审核

参 考 文 献

- [1] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2018.
Jia JP, Chen SD. Neurology[M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [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 480687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.
- [3] Wang D, Liu J, Liu M, et al. Patterns of stroke between university hospital and non-university hospitals in mainland China: prospective multicenter hospital-based registry study[J]. *World Neurology*, 2017, 98: 258-265. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.11.006.
- [4] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*. 2018, 49(3): e46-110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
- [5] Kern R, Nagayama M, Toyoda K, et al. Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(5): 402-418. DOI: 10.1159/000351753.
- [6] Zhu Y, Zhang G, Zhao J, et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2013, 33(10): 755-760. DOI: 10.1007/s40261-013-0121-x.
- [7] Hirohashi M, Hagihara Y. Effect of 1- [(1-pyrrolidinylcarbonyl) methyl] -4- (3, 4, 5-trimethoxycinnamoyl) piperazine maleate (cinpezide) on cerebral and peripheral circulation in cats[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 1979, 75(5): 495-506. DOI: 10.1254/fpj.75.495.
- [8] Moritoki H, Takei M, Fujita S, et al. Interaction of cinpezide with adenosine on guinea-pig atria[J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1980, 248(2): 212-224.
- [9] Muramatsu I, Sakakibara Y, Hong SC, et al. Effects of cinpezide on the purinergic responses in the dog cerebral artery[J]. *Pharmacology*, 1984, 28(1): 27-33. DOI: 10.1159/000137939.
- [10] 刘艳, 罗祖明, 孙爱民, 等. 局灶性脑缺血再灌注后腺苷含量和烯醇化酶的动态变化[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(10): 1863-1865. DOI: 10.3321/j. issn: 1673-8225. 2004.10.040.
Liu Y, Luo ZM, Sun AM, et al. Dynamic changes of adenosine content and neuron-specific enolase protein expression after focal cerebral ischemic reperfusion injury in rats[J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2004, 8(10): 1863-1865. DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2004.10.040.
- [11] 张海涛, 张仲, 高励, 等. 克林澳治疗缺血性脑卒中疗效观

- 察[J]. 现代临床医学, 2005, 31(2): 67-68. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1557.2005.02.001.
- Zhang HT, Zhang Z, Gao L, et al. Clinical application of cinpezide maleate in cerebral ischemic stroke[J]. J Mod Clin Med, 2005, 31(2): 67-68. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1557.2005.02.001.
- [12] 刘佰运, 李欢, 李京生, 等. 马来酸桂哌齐特在颅脑损伤患者的治疗效果观察[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(11): 663-665. DOI: 10.3760/j.issn:1001-2346.2006.11.007.
- Liu BY, Li H, Li JS, et al. Therapeutic effects of cinpezide maleate in craniocerebral injured patients[J]. Chin J Neurosurg, 2006, 22(11): 663-665. DOI: 10.3760/j.issn:1001-2346.2006.11.007.
- [13] 张彤, 赵星辉, 田少华, 等. 马来酸桂哌齐特治疗急性颈动脉系统脑梗死的临床疗效观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(10): 781-783. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2009.10.013.
- Zhang T, Zhao XH, Tian SH, et al. Efficacy of cinpezide maleate in treatment of patients with acute carotid system stroke[J]. Chin J Geriatr Cardiovascul Dis, 2009, 11(10): 781-783. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2009.10.013.
- [14] 易湛苗, 刘芳, 翟所迪. 马来酸桂哌齐特治疗急性脑梗塞的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(9): 1079-1084. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2010.09.015.
- Yi ZM, Liu F, Zhai SD. Cinpezide maleate injection for cerebral infarction: a systematic review[J]. Chin J Evid Med, 2010, 10(9): 1079-1084. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2010.09.015.
- [15] Broderick JP, Adeoye O, Elm J, et al. Evolution of the modified Rankin Scale and its use in future stroke trials[J]. Stroke, 2017, 48(7): 2007-2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017866.
- [16] Wang Z, Li J, Wang C, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry[J]. PloS One, 2013, 8(2): e56459. DOI: 10.1371/journal.pone.0056459.
- [17] 郝子龙, 刘鸣, 李伟, 等. 成都卒中登记方法及 3123 例患者基本特征和功能结局[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(12): 826-831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.12.006.
- Hao ZL, Liu M, Li W, et al. Basic characteristics and functional outcomes of consecutive 3123 patients in Chengdu stroke registry[J]. Chin J Neurol, 2011, 44(12): 826-831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.12.006.
- [18] 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): 146-153. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese Guidelines for diagnosis and Treatment of Acute ischemic Stroke 2014[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(4): 146-153. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [19] Adams HP, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [J]. Neurology, 1999, 53(1): 126-131. DOI: 10.1212/WNL.53.1.126.
- [20] Zhao X, Yue C, Mei Q, et al. The efficiency analysis of thrombolytic rt-PA combined with intravascular interventional therapy in patients with acute basilar artery occlusion[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(1): 57-64. DOI: 10.7150/ijbs.16029.
- [21] Ongini E, Adami M, Ferri C, et al. Adenosine A2A receptors and neuroprotection[J]. Ann N Y Acad Sci, 1997, 825: 30-48. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb48412.x.
- [22] Kitagawa H, Mori A, Shimada J, et al. Intracerebral adenosine infusion improves neurological outcome after transient focal ischemia in rats[J]. Neurol Res, 2002, 24(3): 317-323. DOI: 10.1179/016164102101199819.
- [23] Pedata F, Pugliese AM, Coppi E, et al. Adenosine in the central nervous system: effects on neurotransmission and neuroprotection[J]. Immunol Endocr Metab Agents Med Chem, 2007, 7: 304-321. DOI: 10.2174/187152207781369832.
- [24] Fredholm BB, Chen J, Masino SA, et al. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: insights from knockouts and drugs[J]. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 2005, 45: 385-412. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095731.
- [25] Brückner UB, Dietze W, Mittmann U, et al. Influence of cinpezide, a new vasoactive substance, on canine coronary circulation after acute constriction of the left anterior descending coronary artery[J]. Arzneimittelforschung, 1976, 26(8): 1569-1574.
- [26] Akashi A, Hirohashi M, Suzuki I, et al. Cardiovascular pharmacology of cinpezide, a new cerebral vasodilator [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 1979, 75(5): 507-516. DOI: 10.1254/fpj.75.507.
- [27] 马亮, 刘佳, 郭代红. 10830 例马来酸桂哌齐特关联性药品不良反应报告分析[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(3): 183-186.
- Ma L, Liu J, Guo DH. Analysis for 10 830 cases of adverse drug reactions caused by cinpezide injection[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2017, 26(3): 183-186.
- [28] 郭代红, 王啸宇, 刘佳, 等. 5 所医院 19487 例马来酸桂哌齐特用药人群 ADR 自动监测与评价[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(4): 221-224.
- Guo DH, Wang XY, Liu J, et al. Automatic monitoring and evaluation of cinpezide maleate related ADR in 19487 hospitalized patients of five hospitals[J]. Chin J Drug Appl Monit, 2017, 14(4): 221-224.
- [29] 胡鹏洲, 王啸宇, 郭代红, 等. 11665 例次马来酸桂哌齐特用药人群的肝肾损害自动监测研究[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(2): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2017.02.009.
- Hu PZ, Wang XY, Guo DH, et al. Automatic monitoring of liver and kidney damage in 11665 patients with cinpezide maleate[J]. Chin J Drug Appl Monit, 2017, 14(2): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2017.02.009.
- [30] 郭代红, 胡鹏洲, 王啸宇, 等. 马来酸桂哌齐特用药患者 11665 例的血液系统药品不良反应自动监测研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(15): 1484-1487. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.15.032.
- Guo DH, Hu PZ, Wang XY, et al. Automated monitoring of adverse reactions in blood system of 11665 patients with cinpezide maleate[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(15): 1484-1487. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.15.032.