

丁苯酞治疗缺血性脑血管病的快速卫生技术评估[△]

陈 颀*,朱愿超,李 婷,田晓鑫,赵紫楠,张亚同[#](北京医院药学部,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院,北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)01-0074-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.01.016



摘要 目的:快速评估丁苯酞治疗缺血性脑血管病的有效性、安全性和经济性,为临床和决策者提供参考。方法:检索中英文数据和国内外卫生技术评估(HTA)机构官方网站,如中国知网、万方数据库、PubMed、EMbase 以及 the Cochrane Library 等,纳入丁苯酞治疗缺血性脑血管病的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析和药物经济学研究,采用定性描述的方法汇总纳入的研究。结果:最终纳入 39 篇文章,包括系统评价/Meta 分析 22 篇、药物经济学研究 15 篇以及同时进行 Meta 分析和药物经济学研究的文献 2 篇。汇总分析结果显示,丁苯酞与其他改善循环的药物相比,或在常规治疗的基础上进行添加治疗,均可以提高缺血性脑血管病的治疗有效率,同时可改善美国国立卫生研究院卒中量表评分、Barthel 指数评定量表评分、日常生活活动量表评分、中国卒中评分量表评分以及检查检验指标水平。丁苯酞干预组的不良反应总发生率与对照组相近,但在对肝功能的影响方面可能具有一定风险,临床在应用过程中应予以注意。药物经济性方面,与对照组相比,丁苯酞干预组是否具有较好的经济性尚无统一结论。结论:丁苯酞治疗缺血性脑血管病具有良好的有效性、安全性,但其经济性有待进一步评价。

关键词 丁苯酞;缺血性脑血管病;快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Butylphthalide in the Treatment of Ischemic Cerebrovascular Disease[△]

CHEN Di, ZHU Yuanchao, LI Ting, TIAN Xiaoxin, ZHAO Zinan, ZHANG Yatong (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To rapidly evaluate the efficacy, safety and economy of butylphthalide in the treatment of ischemic cerebrovascular disease, so as to provide reference for clinical and policy makers. **METHODS:** The Chinese and English data and official websites of health technology assessment (HTA) institutions at home and abroad such as CNKI, Wanfang Data, PubMed, Embase and the Cochrane Library were retrieved to collect the HTA report, systematic review/Meta-analysis and pharmacoeconomics study of butylphthalide in the treatment of ischemic cerebrovascular disease. Qualitative description was used to summarize the included studies. **RESULTS:** A total of 39 articles were enrolled, including 22 systematic reviews/Meta-analysis, 15 pharmacoeconomic studies, and 2 articles with Meta-analysis and pharmacoeconomic studies at the same time. Results of pooled analysis showed that butylphthalide, compared with other drugs in improving circulation or as an addition to conventional treatment, could improve the effective rate of ischemic cerebrovascular disease, and improve the National Institutes of Health Stroke Scale score, Barthel index rating scale score, activity of daily living scale score, China Stroke Scale score and the level of examination laboratory indicators. The total incidence of adverse drug reactions in the butylphthalide intervention group was similar to that in the control group, yet there might be a certain risk in the impact on liver function, which should be paid attention to in the clinical application. In terms of drug economy, there is no unified conclusion whether butylphthalide intervention group had better economy than the control group. **CONCLUSIONS:** Butylphthalide is effective and safe in the treatment of ischemic cerebrovascular disease, yet its economy needs to be further evaluated.

KEYWORDS Butylphthalide; Ischemic cerebrovascular disease; Rapid health technology assessment

急性缺血性脑卒中(急性脑梗死)和短暂性脑缺血发作

(transient ischemic attack, TIA) 属于缺血性脑血管病,是最常见的脑血管病类型,具有高发病率、高致残率以及高复发率等特点。急性缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型,占我国脑卒中的 69.65%~70.8%^[1-2]。合理、科学的治疗策略,可降低缺血性脑血管病患者的病死率、复发率和致残率。对于急性缺血性脑血管病的特异性治疗包括改善脑血循环(静脉溶栓、

[△] 基金项目:国家重点研发计划资助项目(No. 2020YFC2008304)
* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: chendiaaa111@163.com

[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学、临床药学。E-mail: zyt2002888@qq.com

血管内治疗、抗血小板、抗凝、降纤和扩容等方法)、使用他汀类药物及神经保护等^[3]。丁苯酞是国内开发的 I 类化学新药,主要作用机制为改善脑缺血区微循环,对急性缺血性脑卒中患者中枢神经功能的损伤有改善作用,可促进患者脑功能恢复^[3]。目前,该药有丁苯酞软胶囊及丁苯酞氯化钠注射液 2 种剂型,分别于 2005 年、2010 年获批上市,主要用于急性缺血性脑血管病。卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 是利用循证医学和卫生经济学的方法,对卫生技术的技术特性、临床安全性、有效性、经济性和社会适应性进行全面系统的评价。快速 HTA 是一种简化的 HTA,基于相关药品或其他卫生技术的最佳证据进行快速定性合成及评估,以满足决策需求。本研究采用快速 HTA 的方法,评价丁苯酞治疗缺血性脑血管病的有效性、安全性和经济性,为临床合理用药提供支持。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:研究类型为 HTA 报告、系统评价/Meta 分析、药物经济学研究;研究对象为缺血性脑血管病患者;治疗措施为丁苯酞口服制剂或者注射剂,剂量、疗程不限,单用或联合用于缺血性脑血管病患者;结局指标不限定。

排除标准:重复文献;无法获得全文的文献;相同研究不同版本的研究报告,仅纳入最新版内容;与本研究无关的文献。

1.2 检索策略

以“丁苯酞”“Meta 分析”“系统评价”“荟萃分析”“经济学”“费用”“成本”“butylphthalide”“dL-3-N-butylphthalide”“NBP”“dl-NBP”“systematic review”“meta-analysis”“cost”和“economic”等为中英文关键词,计算机系统检索中英文数据库,包括中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、PubMed、Embase 以及 the Cochrane Library 等。检索 HTA 相关网站,如国际卫生技术评估网络、加拿大药物卫生技术局、英国国家卓远研究所、澳大利亚健康和福利研究院、国际技术评估协会和美国卫生保健与质量研究局等。检索时间为建库至 2021 年 4 月。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价

由 2 名研究者独立进行文献筛选,并使用预先设计的表格提取本研究所需的信息,包括作者、发表时间、研究数量、样本量、研究人群、治疗措施、结局指标和研究结论等。对于经济学研究,还将提取研究视角、研究方法等信息。筛选提取过程中,如有分歧,与第三者协商。质量评价采用“assessment of multiple sys-tematic reviews 2” (AMSTAR 2) 量表、系统评价可信度分级、卫生经济学评价报告标准共识 (CHEERS) 清单及 HTA checklist 等质量评价表。

1.4 数据分析

使用描述性分析对纳入的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析、药物经济学研究进行分类汇总与总结。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索到 167 篇文献,经逐层筛选后,最终纳入 39 篇文

献^[4-42]。未检索到 HTA 报告,纳入系统评价/Meta 分析 22 篇^[4,6-18,20-27]、药物经济学研究 15 篇^[28-42] 以及既进行 Meta 分析又进行药物经济学研究的文献 2 篇^[5,19];其中,中文文献 37 篇^[4-12,14-34,36-42],英文文献 2 篇^[13,35]。文献筛选流程图 1。

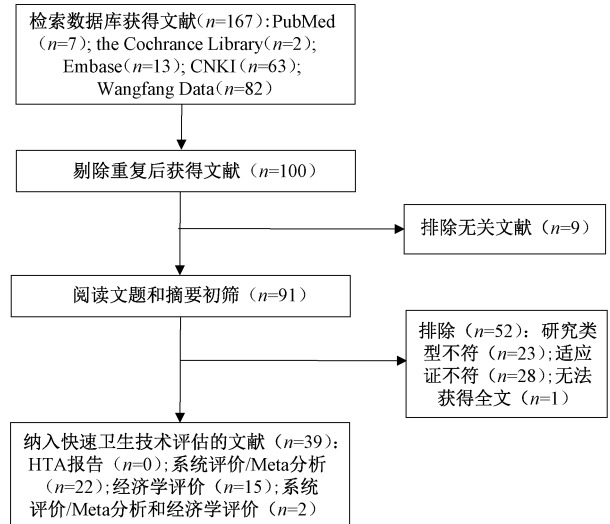


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 文献的基本特征和质量评价

纳入的系统评价/Meta 分析涉及的有效性结局指标主要包括有效率,美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、日常生活活动量表 (ADL)、中国卒中评分量表 (CSS) 和 Barthel 指数评定量表 (BI) 评分等。系统评价/Meta 分析的基本特征及质量评价结果见表 1。AMSTAR 2 量表与系统评价可信度分级的结果:“中等”1 篇^[10]，“低”16 篇^[4,5,7,9,11-18,20,22,24]，“极低”7 篇^[6,19,21,23,25-27],系统评价/Meta 分析的总体质量不高。纳入的经济学研究的基本特征和质量评价结果见表 2,CHEERS 评分为 9~15 分,总体质量一般。

2.3 结果分析

2.3.1 有效性评价:纳入的 22 篇系统评价/Meta 分析和 2 篇循证药物经济学研究全部评价了丁苯酞的临床有效性。

共有 15 篇系统评价/Meta 分析^[4,7,9,11-12,14-15,17-21,25]以有效率作为结局指标。其中,11 篇文献^[4,6-7,9,12,14,17-18,20-21,25]考察了在常规治疗、活血化瘀类中成药以及其他治疗 (阿司匹林和氯吡格雷、阿替普酶、瑞舒伐他汀、依达拉奉、血栓通注射液、尤瑞克林等) 的基础上加用丁苯酞对患者的治疗效果,结果显示,联合应用丁苯酞能够显著提高临床有效率;2 篇文献^[11,15]比较丁苯酞与其他治疗 (奥扎格雷钠、尤瑞克林、前列地尔、复方丹参注射液) 治疗短暂性脑缺血的有效性,结果显示,丁苯酞具有较好的有效性;王凯等^[19]的循证药物经济学研究结果显示,脑苷肌肽注射液与丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死的有效率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$); 井俊凯等^[5]的网状 Meta 分析评价了阿加曲班注射液、丁苯酞注射液和尤瑞克林注射液分别联合基础治疗的有效性,结果显示,各干预措施有效性的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

在量表评价方面,共有 18 篇文献^[4,6-10,13-14,17-18,20-27]报告了

表1 纳入的系统评价/Meta分析的基本特征和质量评价

Tab 1 Basic characteristics and quality evaluation of systematic review/Meta-analysis

文献	研究数/个	病例数	研究人群	治疗措施		结局指标	有效性结论	安全性结论	AMSTAR 2量表评级
				干预组	对照组				
陈天(2021年) ^[4]	17	1 842	急性脑梗死	丁苯酞氯化钠注射液+阿替普酶+常规治疗	阿替普酶+常规治疗	有效率、NIHSS评分、BI评分和ADL评分	丁苯酞氯化钠注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死疗效显著优于阿替普酶	安全性较好	低
井俊凯等(2021年) ^[5]	32	3 071	急性脑梗死	阿加曲班注射液/丁苯酞注射液/尤瑞克林注射液联合基础治疗	基础治疗	有效率	与丁苯酞和尤瑞克林相比,阿加曲班联合基础治疗的有效性良好	与丁苯酞组和尤瑞克林组相比,阿加曲班联合基础治疗的严重不良反应最少	低
陈梓斌等(2020年) ^[6]	17	1 944	进展性脑梗死	丁苯酞注射液联合阿司匹林和氯吡格雷	阿司匹林和氯吡格雷	有效率、NIHSS评分、ADL评分和睡眠质量	丁苯酞注射液联合阿司匹林和氯吡格雷能有效改善进展性脑梗死患者的神经功能缺损	干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	极低
孔静敏等(2020年) ^[7]	15	1 375	急性脑梗死	丁苯酞软胶囊+基础治疗	基础治疗	痊愈率、有效率和NIHSS评分	丁苯酞联合基础治疗的疗效显著	干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	低
卢柳等(2020年) ^[8]	26	2 519	进展性脑梗死	丁苯酞软胶囊单药或者+其他治疗	安慰剂或者其他治疗	NIHSS评分、CSS评分和BI评分	丁苯酞软胶囊能有效改善进展性卒中患者的神经功能	干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	低
谭月娥等(2020年) ^[9]	12	1 307	急性脑梗死	丁苯酞序贯治疗	常规治疗或常规治疗+丁苯酞注射液或常规治疗+依达拉奉注射液	有效率、NIHSS评分、ADL评分和BI评分	丁苯酞序贯疗法治疗急性脑梗死具有较好疗效	治疗期间发生不良反应较少,主要为氨基转移酶升高,但均较轻微	低
王凯等(2020年) ^[10]	56	5 310	急性脑梗死	丁苯酞+基础治疗	基础治疗	NIHSS评分、BI评分	丁苯酞在短期治疗中对神经功能的改善优于基础治疗,在长期治疗中与基础治疗的差异无统计学意义($P>0.05$)	未提及	中
余王梅等(2020年) ^[11]	17	1 387	短暂性脑缺血	丁苯酞注射液/丁苯酞软胶囊+常规治疗	奥扎格雷钠/常规治疗/前列地尔/复方丹参注射液/尤瑞克林非联合用药	有效率、痊愈率	丁苯酞治疗短暂性脑缺血具有较好的有效性	干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	低
张琳等(2020年) ^[12]	6	725	脑梗死	瑞舒伐他汀联合丁苯酞治疗组	标准抗缺血性卒中药物	有效率	瑞舒伐他汀联合丁苯酞治疗脑梗死的临床疗效显著	干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	低
Xu等(2019年) ^[13]	12	1 160	脑梗死	单独使用丁苯酞或联合使用标准抗缺血性卒中药物	标准抗缺血性卒中药物	BI评分和NIHSS评分	丁苯酞与标准抗缺血性卒中药物联合应用比标准药物更有效	使用丁苯酞对肝功能有不良反应	低
李新燕等(2019年) ^[14]	15	1 330	急性脑梗死	联合应用活血化瘀类中成药与丁苯酞注射液	单独使用丁苯酞注射液或活血化瘀类中成药	有效率、NIHSS评分	联合用药组在疗效和改善患者神经功能方面优于单药治疗组	3篇文献的单药治疗组不良反应发生率明显高于联合用药组;4篇文献中,干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	低
于皓南等(2019年) ^[15]	7	560	高危短暂性脑缺血	丁苯酞	尤瑞克林或奥扎格雷钠	有效率、纤维蛋白原、血清三酰甘油、颈动脉内膜中层厚度和颈动脉斑块面积	丁苯酞治疗高危短暂性脑缺血安全有效	干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	低
查莹莹等(2018年) ^[16]	11	931	急性脑梗死	丁苯酞联合依达拉奉	未说明	CSS、ADL评估独立生活能力、血清神经元特异性烯醇化酶、超氧化物歧化酶和S-100β水平	丁苯酞联合依达拉奉能有效改善急性脑梗死患者神经功能缺损和独立生活能力	未提及	低
陈月等(2018年) ^[17]	15	1 595	急性脑梗死	丁苯酞软胶囊+基础治疗	基础治疗	有效率、NIHSS评分	与基础治疗相比,丁苯酞具有起效迅速、临床症状缓解快和总有效率高等优点	干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	低
李雪靖等(2018年) ^[18]	8	822	缺血性脑梗死或TIA	常规治疗+前列地尔注射液+丁苯酞软胶囊	常规治疗+其他治疗	痊愈率、有效率和NIHSS评分	丁苯酞软胶囊联合前列地尔注射液治疗缺血性脑梗死或TIA的疗效显著	干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	低
王凯等(2018年) ^[19]	15	1 499	急性脑梗死	脑苷肌肽注射液	丁苯酞氯化钠注射液	有效率	有效率无明显差异	未提及	极低
吴逢波等(2017年) ^[20]	7	640	急性脑梗死	常规治疗加用丁苯酞胶囊联合血栓通注射液	常规治疗的基础上,加用血栓通注射液	有效率、NIHSS评分	丁苯酞胶囊联合血栓通注射液的疗效优于对照组	干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	低
蔡宏斌等(2016年) ^[21]	34	2 983	急性脑梗死	丁苯酞软胶囊+常规治疗	常规治疗	有效率、痊愈率、NIHSS评分、ADL评分和血清反应蛋白浓度	丁苯酞治疗急性脑梗死安全有效,可应用于临床改善脑梗死患者病情及预后	干预组与对照组不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)	极低
舒志刚等(2016年) ^[22]	7	796	急性脑梗死	丁苯酞+常规治疗	常规治疗	NIHSS评分、CSS评分和BI评分	丁苯酞能显著缓解患者的神经功能的缺损程度,改善身体机能	—	低
谢霖霖等(2016年) ^[23]	8	961	急性脑梗死	丁苯酞注射液+基础治疗+其他治疗	基础治疗+其他治疗	NIHSS评分、BI评分	丁苯酞注射液能够改善急性缺血性脑梗死患者的神经功能缺损情况和日常生活能力	未见严重不良反应	极低

续表 1

文献	研究数/个	病例数	研究人群	治疗措施		结局指标	有效性结论	安全性结论	AMSTAR 2 量表评级
				干预组	对照组				
刘培尧等(2015年) ^[24]	14	1 377	急性脑梗死	丁苯酞注射液+常规治疗	常规治疗	有效病例数、NIHSS 评分	丁苯酞注射液+常规治疗的疗效优于常规治疗	—	低
杨媛媛等(2015年) ^[25]	15	1 468	急性脑梗死	丁苯酞联合依达拉奉	依达拉奉	痊愈率、有效率和 NIHSS 评分	丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效高于依达拉奉	—	极低
王德任等(2010年) ^[26]	21	2 123	急性脑梗死	丁苯酞+其他治疗	其他治疗	NIHSS 评分、CSS 评分和 BI 评分	丁苯酞软胶囊能有效改善急性缺血性卒中患者的神经功能缺损	无严重不良事件发生	极低
赵阳等(2010年) ^[27]	13	1 273	急性脑梗死	丁苯酞软胶囊和常规治疗	常规治疗	有效病例数、NIHSS 评分	丁苯酞软胶囊对急性脑梗死的治疗效果优于常规治疗	—	极低

注：“—”表示未提及

Note: “—” means not mentioned

表 2 纳入的经济学研究的基本特征和质量评价

Tab 2 Basic characteristics and quality evaluation of economic studies

文献	患者人群	研究方法	研究视角	病例数	干预措施	经济性结论	CHEERS 评分/分
井俊凯等(2021年) ^[5]	急性脑梗死	最小成本分析法和成本-效果分析	医院	3 071	阿加曲班注射液、丁苯酞注射液和尤瑞克林注射液分别联合基础治疗(抗血小板+调脂、抗血小板+调脂+阿替普酶)	与丁苯酞和尤瑞克林相比,阿加曲班联合基础治疗的有效性和安全性良好,严重不良反应最少,且经济性最佳	15
王凯等(2018年) ^[19]	急性脑梗死	最小成本分析法	医疗保健系统	1 499	脑苷肌肽注射液 vs. 丁苯酞氯化钠注射液	在常规治疗基础上使用脑苷肌肽注射液最大剂量时不具有经济性,其他剂量均具有经济性	15
樊又萌(2020年) ^[28]	脑梗死	成本-效果分析	医院	120	丁苯酞软胶囊 vs. 苯磺酸氨氯地平片+阿司匹林肠溶片+胞磷胆碱胶囊 vs. 银杏叶片	苯磺酸氨氯地平片+阿司匹林肠溶片+胞磷胆碱胶囊组最具经济性	10
管欣等(2020年) ^[29]	轻-中度急性脑梗死	成本-效用分析	医疗保健系统	8 016	尤瑞克林 vs. 丁苯酞氯化钠注射液	注射用尤瑞克林在治疗轻-中度急性缺血性卒中中更具有经济性	15
屈德涛等(2020年) ^[30]	中重度急性脑梗死	成本-效益分析	医院	186	氢溴酸樟柳碱注射液 vs. 丁苯酞氯化钠注射液	氢溴酸樟柳碱注射液更具有经济性	11
周黎等(2020年) ^[31]	大动脉粥样硬化性脑梗死	最小成本分析	全社会	106	银杏内酯注射液+阿司匹林肠溶片 vs. 丁苯酞注射液+阿司匹林肠溶片	银杏内酯注射液+阿司匹林肠溶片更具有经济性	14
封旭等(2019年) ^[32]	急性脑梗死	成本-效益分析	医院	225	单唾液酸四己糖神经节苷脂静脉滴注 vs. 丁苯酞软胶囊口服	口服丁苯酞软胶囊经济性更佳	11
石洪晨等(2019年) ^[33]	急性脑梗死	成本-效果分析	医院	86	常规治疗+丁苯酞注射液 vs. 常规治疗	常规治疗+丁苯酞注射液更具有经济性	10
陶婵娜等(2019年) ^[34]	急性脑梗死	最小成本分析	医疗保险	1 036	丹参多酚酸 vs. 丁苯酞	丹参多酚酸组成本较低,具有成本-效果优势	13
Lin 等(2018年) ^[35]	急性脑梗死	最小成本分析和成本-效果分析	支付者	1 373	尤瑞克林 vs. 丁苯酞	尤瑞克林治疗组更具有经济性	15
戴德孟等(2018年) ^[36]	急性期脑梗死	成本-效果分析	医院	120	丁苯酞注射液+疏血通注射液 vs. 疏血通注射液	丁苯酞注射液+疏血通注射液更具有经济性	9
樊秀丽(2016年) ^[37]	急性期脑梗死	成本-效果分析	医院	116	基础药物联合丁苯酞注射液 vs. 基础药物	联合丁苯酞注射液治疗急性期脑梗死具有良好的临床效果且经济价值较高	9
孙艳凤等(2015年) ^[38]	急性缺血性脑血管病	成本-效果分析	医院	80	药物序贯治疗(先行脑苷肌肽注射液治疗,1周后改为丁苯酞软胶囊、消栓通络胶囊) vs. 脑苷肌肽注射液	序贯治疗组治疗急性缺血性脑血管病更具有经济性	9
王玉和等(2014年) ^[39]	急性缺血性脑血管病	成本-效果分析	医院	212	脑苷肌肽注射液序贯丁苯酞软胶囊联合消栓通络胶囊 vs. 脑苷肌肽注射液	序贯治疗组治疗急性缺血性脑血管病更具有成本-效果优势	10
杨文波(2011年) ^[40]	急性脑梗死	成本-效果分析	医院	92	丁苯酞软胶囊 vs. 苯磺酸氨氯地平片+阿司匹林肠溶片+胞磷胆碱胶囊 vs. 银杏叶片	苯磺酸氨氯地平片+阿司匹林肠溶片+胞磷胆碱胶囊具有较好的经济性	14
张方等(2011年) ^[41]	急性脑梗死	成本-效用分析	医院	145	丁苯酞氯化钠注射液+阿司匹林 vs. 奥扎格雷钠注射液+阿司匹林	丁苯酞治疗组具有明显的经济性优势	12
王曼等(2010年) ^[42]	急性脑梗死	Markov 模型	医院	220	丁苯酞氯化钠注射液+丁苯酞软胶囊 vs. 丁苯酞氯化钠注射液+阿司匹林片 vs. 奥扎格雷钠注射液+阿司匹林片	丁苯酞氯化钠注射液+丁苯酞软胶囊是较为经济的选择	15

丁苯酞单药或与其他药物联合治疗脑梗死对 NIHSS 评分的改善情况,结果显示,在常规治疗、活血化瘀类中成药以及其他治疗(阿司匹林和氯吡格雷、阿替普酶、依达拉奉、血栓通注射液、尤瑞克林等)的基础上加用丁苯酞能够显著改善急性脑梗死患者的 NIHSS 评分;6 篇文献^[4,8,10,13,26]采用了 BI 评价疗效,结果显示,与未使用丁苯酞组相比,丁苯酞氯化钠注射液联合阿替普酶、丁苯酞软胶囊联合常规治疗可显著改善 BI 评分;

5 篇文献^[4,6,9,16,21]考察了 ADL 评分在治疗过程中的变化,结果显示,丁苯酞联合阿替普酶、阿司匹林和氯吡格雷、依达拉奉以及丁苯酞序贯疗法有利于改善脑梗死患者的 ADL 评分;4 篇文献^[8,16,22,26]报告了脑梗死患者的 CSS 评分情况,结果显示,与未使用丁苯酞组相比,丁苯酞联合常规治疗、依达拉奉以及其他治疗具有较好的 CSS 评分改善效果。

3 篇文献^[15-16,21]报告了治疗前后实验室检查指标或超声

检查结果变化情况。查莹莹等^[16]的研究结果显示,丁苯酞联合依达拉奉急性脑梗死患者的血清神经元特异性烯醇化酶水平的降低程度大于对照组,S-100 β 蛋白水平的降低程度大于对照组,超氧化物歧化酶水平的升高程度大于对照组。于皓南等^[15]的研究结果显示,丁苯酞治疗组患者纤维蛋白水平、血清三酰甘油水平、颈动脉内膜中层厚度和颈动脉斑块面积改善情况均明显优于对照组。蔡宏斌等^[21]的研究结果显示,丁苯酞组患者治疗后7 d血清反应蛋白浓度与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.2 安全性:17篇系统评价/Meta分析^[4-9,11-15,17-18,20-21,23,26]探讨了丁苯酞的安全性,总体来看,丁苯酞具有较好的安全性,无严重不良反应发生,主要不良反应为氨基转移酶水平升高、皮疹、消化道反应、恶心、呕吐及其他。其中15篇系统评价/Meta分析^[4,6-8,11-15,17-18,20-21,23,26]结果显示,丁苯酞干预组与对照组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。但对肝功能的影响方面,有研究结果显示,丁苯酞可能使患者的氨基转移酶水平升高。王德任等^[26]对7项研究提取了相关数据进行Meta分析,结果显示,丁苯酞组患者丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶异常的发生率均高于对照组。Xu等^[13]的研究结果显示,尽管丁苯酞组与对照组患者总不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),但肝脏相关不良反应的Meta分析结果显示,丁苯酞组患者肝脏相关不良事件的风险显著高于对照组。

2.3.3 经济性:纳入的17项经济学评价均为针对我国人群的研究。其中,3项研究^[19,31,34]采用最小成本分析法,7项研究^[28,33,36-40]采用成本-效果分析法,2项研究^[29,41]采用成本-效用分析法,2项研究^[30,32]采用成本-效益分析法,2项研究^[5,35]采用最小成本分析和成本-效果分析法,1项研究^[42]采用Markov模型。结果显示,对于缺血性脑血管病患者,与单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液^[32]、奥扎格雷钠注射液相比^[41],丁苯酞具有经济学优势。封旭等^[32]回顾性分析225例急性缺血性脑卒中患者临床病例资料,比较了神经节苷脂与丁苯酞软胶囊的成本-效益,结果显示,丁苯酞软胶囊口服组的成本-效益明显高于单唾液酸四己糖神经节苷脂静脉滴注组。王曼等^[42]采用多中心、随机、双盲、双模拟、阳性对照试验方法,评估了丁苯酞氯化钠注射液治疗急性缺血性脑卒中的长期经济学效果,结果显示,基于Markov模型分析,丁苯酞氯化钠注射液+丁苯酞软胶囊是较为经济的选择。但是,与苯磺酸氨氯地平片+阿司匹林肠溶片+胞磷胆碱胶囊^[28]、注射用尤瑞克林^[29]、氢溴酸樟柳碱^[30]、银杏内酯注射液^[31]、丹参多酚酸注射液^[33]、苯磺酸氨氯地平片+阿司匹林肠溶片+胞磷胆碱胶囊^[40]、脑苷肌肽注射液^[19]以及阿加曲班注射液^[5]相比,丁苯酞不具有经济性。在联合用药方面,结果显示,在基础药物、脑苷肌肽注射液、疏血通注射液等治疗的基础上加用丁苯酞或者采用丁苯酞序贯治疗方案,具有更好的经济性^[33,36-37]。

3 讨论

丁苯酞是由我国原创的化学药,是一种具有全新机制的脑血管病治疗药物。该药能够改善脑部血液循环和脑代谢,缩小脑梗死面积;减少中性粒细胞浸润和炎症细胞因子的释放;具有线粒体保护作用,通过减少氧化应激,抑制神经细胞和血管

内皮细胞的坏死和凋亡;通过抗血小板聚集,抗脑血管血栓形成^[43]。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[3]建议,在临床工作中,可依据随机对照试验研究结果,个体化应用丁苯酞(Ⅱ级推荐,B级证据)。

本研究通过快速HTA法,系统检索和筛选相关文献,对丁苯酞治疗缺血性脑血管病的疗效、安全性及经济性进行综合评价。本研究通过汇总相关文献发现,丁苯酞与其他改善循环的药物相比,或在常规治疗的基础上进行添加治疗,均可以提高治疗有效率,同时改善NIHSS评分、BI评分、ADL评分和CSS评分,并且可改善颈动脉内膜中层厚度和颈动脉斑块面积,以及血清神经元特异性烯醇化酶、S-100 β 蛋白和超氧化物歧化酶等实验室指标水平。在《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中也提出,急性脑梗死患者口服丁苯酞的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示,丁苯酞能够显著改善患者的神经功能缺损和生活能力评分,且安全性好^[44-46]。一项双盲、双模拟、随机对照试验比较了丁苯酞序贯治疗与奥扎格雷序贯阿司匹林治疗急性缺血性脑卒中的效果,结果提示,丁苯酞组的临床结局优于对照组,未见严重不良反应^[47]。另外,汇总文献发现,尽管丁苯酞干预组与对照组的总不良反应发生率相当,但是丁苯酞在对肝功能的影响方面可能具有一定风险,临床在应用过程中应予以注意。在药物经济性方面,现有的研究证据表明,与对照组相比,丁苯酞干预组是否具有较好的经济性尚无统一结论,这与对照组治疗方案的差异、丁苯酞的剂型及给药方案的差异、各地区医疗费用的差异以及经济学评价的具体方案不同可能都有一定的相关性。

综上所述,丁苯酞对于缺血性脑血管病的治疗具有一定的疗效及较好的安全性,但经济学方面还有待进一步评估。目前,关于丁苯酞的系统评价/Meta分析、经济学评价质量并不高,因此,仍然需要更多高质量的文献,进一步评价该药的有效性、安全性及经济性,以促进临床更合理用药。

参考文献

- [1] WANG W Z, JIANG B, SUN H X, 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.
- [2] WANG D R, LIU J F, LIU M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland China: prospective multicenter hospital-based registry study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 258-265.
- [3] 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2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [4] 陈天. 丁苯酞氯化钠注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死安全性、有效性的系统评价[J]. *中国药物评价*, 2021, 38(1): 34-39.
- [5] 井俊凯, 胡晓婷, 时嘉彤, 等. 3种改善血液循环药物联合基础治疗用于急性脑梗死的网状Meta分析及药物经济学评价[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(3): 617-627.
- [6] 陈梓斌, 李宁虎, 姜蔼玲. 丁苯酞注射液联合阿司匹林和氯吡格雷治疗进展性脑梗死的系统评价[J]. *中国老年保健医学*, 2020, 18(4): 50-56.
- [7] 孔静敏, 刘长英, 朱杉杉, 等. 丁苯酞软胶囊联合阿司匹林治疗急性脑梗死的Meta分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(2): 118-122.

- [8] 卢柳, 谢娟, 郭书英. 丁苯酞软胶囊治疗进展性卒中的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(9): 1121-1128.
- [9] 谭月娥, 李宝丽, 王耀章, 等. 丁苯酞序贯疗法治疗急性脑梗死临床疗效的 Meta 分析[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2020, 14(6): 352-358.
- [10] 王凯, 张学琴, 杨珍珍, 等. 神经保护剂改善急性缺血性脑卒中神经功能的网状 Meta 分析[J]. 中南药学, 2020, 18(4): 685-693.
- [11] 余王梅, 黄芸, 张宇宇. 丁苯酞治疗短暂性脑缺血发作疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 健康研究, 2020, 40(4): 439-444.
- [12] 张琳, 宫柏琪, 王娜, 等. 瑞舒伐他汀联合丁苯酞治疗脑梗死临床疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(11): 1307-1310.
- [13] XU Z Q, ZHOU Y, SHAO B Z, et al. A systematic review of neuroprotective efficacy and safety of DL-3-N-butylphthalide in ischemic stroke[J]. Am J Chin Med, 2019, 47(3): 507-525.
- [14] 李新燕, 周霖, 李维辰. 活血化痰类中成药联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死疗效与安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(6): 724-728.
- [15] 于皓南, 王晓雪, 陈丽娟. 丁苯酞治疗高危短暂性脑缺血有效性与安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(5): 605-608.
- [16] 查莹莹, 王丽, 盛飞, 等. 丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死的 Meta-分析[J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 322-327.
- [17] 陈月, 王月祥, 鲁宛灵, 等. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的疗效和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(8): 1087-1089, 1093.
- [18] 李雪靖, 郑盈盈, 刘国强, 等. 丁苯酞软胶囊联合前列地尔注射液治疗缺血性脑梗死或短暂性脑缺血发作的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 78-82.
- [19] 王凯, 杨珍珍, 韩晟, 等. 脑苷肌肽注射液治疗急性脑梗死的循证药物经济学评价[J]. 中南药学, 2018, 16(6): 867-872.
- [20] 吴逢波, 代国友, 冯小荣, 等. 丁苯酞胶囊联合血栓通注射液治疗急性脑梗死疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药师, 2017, 20(2): 314-317.
- [21] 蔡宏斌, 范祯祯, 王皓月, 等. 丁苯酞治疗急性脑梗死效果的系统评价[J]. 卫生职业教育, 2016, 34(15): 150-154.
- [22] 舒志刚, 徐峻峰. 丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中临床疗效的系统评价[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(1): 1-7.
- [23] 谢昊霖, 王莉梅, 韩铭, 等. 丁苯酞注射液对急性缺血性脑梗死患者神经功能影响的 Meta 分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(7): 492-498.
- [24] 刘培尧, 袁浩宇. 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中国药业, 2015, 24(24): 88-90.
- [25] 杨媛媛, 姚辉, 孙玉坤, 等. 丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国当代医药, 2015, 22(32): 4-7.
- [26] 王德任, 刘鸣, 吴波, 等. 丁苯酞治疗急性缺血性卒中随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 189-195.
- [27] 赵阳, 赵永星, 袁晓勇. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死效果的 Meta 分析[J]. 中国药业, 2010, 19(19): 5-7.
- [28] 樊又萌. 分析脑梗死 3 种药物治疗方案的成本及效果[J]. 东方药膳, 2020(2): 91.
- [29] 管欣, 张瑶, 李洪超. 注射用尤瑞克林与丁苯酞氯化钠注射液治疗轻-中度急性缺血性脑卒中的成本效用分析[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(6): 715-720.
- [30] 屈德涛, 邹容, 任寰. 氢溴酸柳柳碱注射液治疗中重度急性缺血性脑卒中的有效性和成本-效益研究[J]. 中国社区医师, 2020, 36(31): 89-91.
- [31] 周黎, 项予良, 郭昭婷, 等. 银杏内酯注射液对比丁苯酞注射液治疗大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的最小成本分析[J]. 中国药房, 2020, 31(18): 2235-2239.
- [32] 封旭, 郑自通. 神经节苷脂与丁苯酞软胶囊治疗急性缺血性脑卒中的疗效及成本-效益比较[J]. 海峡药学, 2019, 31(11): 68-70.
- [33] 石洪晨, 陈德偲, 孙启政, 等. 丁苯酞治疗神经系统疾病的临床疗效及药物经济学分析[J]. 饮食保健, 2019, 6(10): 76-77.
- [34] 陶婵娜, 曲晓宇, 宋燕青, 等. 基于真实世界的注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中的成本效果分析[J]. 中国医疗保险, 2019(9): 61-65.
- [35] LIN Z, RAO X, ZHANG Z, et al. Economic evaluation of human urinary kallidinogenase for patients with acute ischemic stroke in China[J]. Value Health, 2018, 21(S1): S61-S62.
- [36] 戴德孟, 王后丹, 孙驰南. 丁苯酞注射液联合疏血通注射液治疗急性期脑梗死的临床疗效观察及经济学分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(26): 15-16.
- [37] 樊秀丽. 联合丁苯酞注射液治疗急性期脑梗塞临床疗效观察及经济学分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(3): 68-69.
- [38] 孙艳凤, 黄丙良. 序贯疗法治疗急性缺血性脑血管病的药物经济学评价[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(15): 135-137.
- [39] 王玉和, 余昌胤, 张骏, 等. 两种方案治疗急性缺血性脑血管病的药物经济学评价[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(1): 135-137.
- [40] 杨文波. 3 种用药方案治疗急性脑梗死的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2011, 22(42): 3939-3941.
- [41] 张方, 傅书勇, 王曼, 等. 急性缺血性脑卒中两种治疗方案的成本-效用分析[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11): 1038-1043.
- [42] 王曼, 杜琨, 张方. 急性缺血性脑卒中的成本-效果分析——基于中国人群的 Markov 矩阵分析[J]. 中国药房, 2010, 21(34): 3174-3177.
- [43] 徐蓓, 赵志刚. 脑血管病治疗药物丁苯酞注射液的药理与临床研究评价[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11): 947-950.
- [44] 崔丽英, 刘秀琴, 朱以诚, 等. dl-3-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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] CUI L Y, ZHU Y C, GAO S, et al. Ninety-day administration of dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind trial[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(18): 3405-3410.

(收稿日期:2022-01-09 修回日期:2022-05-19)