

纳美芬改善大面积脑梗死预后：随机对照前瞻性临床试验方案

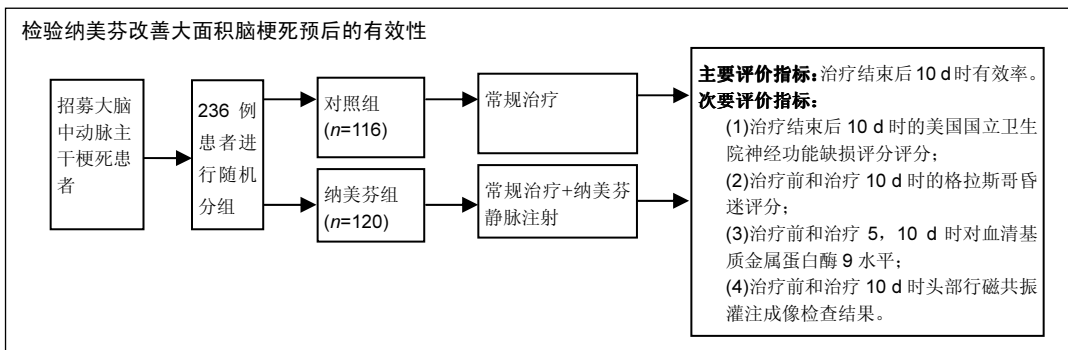
孙晶¹，李小平²，王婷婷³，侯玮琛⁴ (¹华北电力大学医院口腔科，北京市 102206；吉林大学第一医院，²儿科，⁴神经内科，吉林省长春市 130021；³淄博市第一医院中西医结合科，山东省淄博市 255200)

引用本文：孙晶，李小平，王婷婷，侯玮琛. 纳美芬改善大面积脑梗死预后：随机对照前瞻性临床试验方案[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(36):5835-5840.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.36.017

ORCID: 0000-0002-8592-0775(孙晶)

文章快速阅读:



孙晶，女，1964年生，吉林省长春市人，汉族，2013年北京中医药大学医学部毕业，主治医师，主要从事口腔医学方面的研究。

通讯作者：侯玮琛，吉林大学第一医院神经内科，吉林省长春市 130021

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2017)36-05835-06

稿件接受: 2017-12-01

文题释义:

盐酸纳美芬作用: 主要用于已知或疑似阿片类药物过量或中毒的急救促醒、急性颅脑与脊髓损伤、脑缺血、脑梗塞等神经功能损害性疾病、昏迷、休克及术后麻醉催醒、酒精中毒、戒毒后防复吸治疗等症状。

基质金属蛋白酶: 是最重要的金属酶之一。至今已发现至少 19 种，是一种依赖金属锌离子的金属酶，因其作用底物广泛，表达细胞众多而备受重视。在正常生理情况下，能够切断任何细胞外基质成分，调节细胞黏附，作用于细胞外成分或其他蛋白成分而启动潜在生物学功能，直接或间接参与胚胎发育、组织模型再塑及创伤修复等正常生理功能。

摘要

背景: 大脑中动脉主干梗死会造成大面积脑梗死，临床上常采用溶栓、降纤、血管扩张以及手术等方法进行治疗，但这些方法对患者预后的疗效存在争议。纳美芬是一种特异性吗啡受体阻断剂，具有神经保护作用。但是目前尚无其治疗大面积脑梗死有效性的临床研究。

目的: 以常规治疗为对照，观察纳美芬对大脑中动脉主干脑梗死患者的神经功能恢复作用。

方法: 随机对照前瞻性试验选取中国吉林大学第一医院收治的大脑中动脉主干梗死患者 236 例，随机分为对照组(n=116)和纳美芬组(n=120)。对照组采取常规治疗方法，纳美芬组在常规治疗基础上连续 10 d 静脉注射盐酸纳美芬注射液。试验以治疗结束后 10 d 时有效率作为主要评价指标。次要评价指标为：①治疗结束后 10 d 时的美国国立卫生院神经功能缺损评分；②治疗前和治疗 10 d 时的格拉斯哥昏迷评分；③治疗前和治疗 5, 10 d 时对血清基质金属蛋白酶 9 水平；④治疗前和治疗 10 d 时头部行磁共振灌注成像检查结果。试验方案已在中国临床试验注册中心注册，注册号为 ChiCTR-IOR-17013871。

结果与结论: 已完成的预试验结果显示，与对照组相比，治疗后纳美芬组患者美国国立卫生院神经功能缺损评分明显降低，治疗有效率增加，格拉斯哥昏迷评分明显升高，血清基质金属蛋白酶 9 水平下降，头部磁共振灌注病灶侧脑血流量和脑血容量明显增加，对比剂平均通过时间显著缩短。试验将为纳美芬联合常规治疗大面积脑梗死提供试验证据，为改善大面积脑梗死预后提供试验数据支持。

关键词:

组织构建; 组织工程; 纳美芬; 大面积脑梗死; 美国国立卫生院神经功能缺损评分; 格拉斯哥昏迷评分; 基质金属蛋白酶 9; 头部磁共振灌注; 随机对照前瞻性试验; 国家自然科学基金

主题词:

梗塞, 大脑中动脉; 有效性研究; 组织工程

基金资助:

国家自然科学基金项目(81460193)

Sun Jing, Attending physician, Department of Stomatology, North China Electric Power University Hospital, Beijing 102206, China

Corresponding author: Hou Wei-chen, Department of Neurology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Nalmefene improves prognosis in patients with a large cerebral infarction: study protocol for a randomized controlled prospective trial

Sun Jing¹, Li Xiao-ping², Wang Ting-ting³, Hou Wei-chen⁴ (¹Department of Stomatology, North China Electric Power University Hospital, Beijing 102206, China; ²Department of Pediatrics, ⁴Department of Neurology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China; ³Department of Integrated Traditional and

Western Medicine, Zibo First Hospital, Zibo 255200, Shandong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Occlusion of the middle cerebral artery trunk can cause large infarctions. Clinically, thrombolytic therapy, defibrillation, vasodilation, and surgery are often used to treat these large infarctions. However, the therapeutic efficacy of these therapeutic interventions in promoting prognosis remains controversial. Nalmefene, an opioid receptor antagonist, exhibits a neuroprotective effect. Few clinical studies are reported on the therapeutic efficacy of nalmefene in the treatment of large cerebral infarctions.

OBJECTIVE: To investigate the therapeutic efficacy of nalmefene in restoring the neurologic function of patients with middle cerebral artery trunk infarction in comparison with conventional treatment as a control.

METHODS: A total of 236 patients with middle cerebral artery trunk infarction who will receive treatment at the First Hospital of Jilin University, China will be randomly divided into a control group ($n=116$) and a nalmefene group ($n=120$). Patients in the control group will receive conventional treatment. Patients in the nalmefene group will receive 10 successive days of intravenous nalmefene hydrochloride injection based on conventional treatment. The primary outcome of this study is the effective rate at 20 days (10 days after treatment). The secondary outcomes of this study include (1) the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at 20 days, used to evaluate neurologic function deficits; (2) Glasgow Coma Scale score at 0 (before treatment) and 10 days; (3) serum level of matrix metalloproteinase 9 at 0, 5 and 10 days (before treatment and 5 and 10 days of treatment); (4) MRI perfusion imaging of the head at 0 and 10 days. This trial was registered with the Chinese Clinical Trial Registry (registration number: ChiCTR-IOR-17013871).

RESULTS AND CONCLUSION: Preliminary experiment results revealed that compared with the control group, NIHSS score was significantly decreased, effective rate was increased, Glasgow Coma Scale score was significantly increased, serum level of matrix metalloproteinase 9 was significantly decreased, cerebral blood flow and cerebral blood volume on the lesion side were significantly increased, and the mean transit time of contrast agent on the lesion side was significantly shortened in the nalmefene group. Findings from this study will provide clinical evidence for use of nalmefene in combination with conventional treatment for large cerebral infarctions and provide data support that this combined therapy can improve the prognosis in patients with large cerebral infarctions.

Subject headings: Infarction, Middle Cerebral Artery; Validation Studies; Tissue Engineering

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81460193

Cite this article: Sun J, Li XP, Wang TT, Hou WC. Nalmefene improves prognosis in patients with a large cerebral infarction: study protocol for a randomized controlled prospective trial. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017;21(36):5835-5840.

0 引言 Introduction

研究背景: 脑梗死是指供血动脉急性闭塞后导致对应位置脑组织血液供应与氧气供应缺乏的疾病, 其中大脑中动脉主干梗死会造成大面积脑梗死。大面积脑梗死患者比一般脑梗死患者脑组织损伤范围大, 神经功能缺损明显, 并伴有意识障碍, 颅内压增高, 病情进展快且危重, 且死亡率远大于25%^[1-3]。目前对于大面积脑梗死患者, 常规采用溶栓、降纤及血管扩张等方法进行治疗^[4], 但有研究对上述治疗方法存在异议。有研究认为对大脑中动脉主干梗死患者进行溶栓治疗容易引发出血^[5]。对急性期脑梗死患者应用脑血管扩张剂会扩张其正常未发生闭塞的脑血管, 导致正常脑组织内血液供应增加, 而缺血区域的缺血加重, 即出现“脑内盗血”现象^[6]。去骨瓣减压等手术方法虽能降低大脑中动脉主干梗死患者的病死率, 但对患者病死率无明显影响^[7]。

纳美芬是 μ 、 κ 、 α 受体的阻断剂, 其可通过抑制阿片样内源性物质对神经功能产生调节作用, 其结构和活性与阿片拮抗剂纳曲酮类似, 但半衰期更长, 口服生物利用度更高^[8-9]。当大面积脑梗死发生后, 脑内组织/细胞出现缺氧, 致使细胞无氧酵解产物乳酸在神经细胞的细胞质中大量堆积, 进而影响细胞内离子环境, 造成神经细胞肿胀和细胞内钙超载及自由基生成, 导致神经细胞的广泛损伤^[10-11]。而纳美芬可减少脑缺血再灌注后细胞外堆积的乳酸, 改善

上述现象, 同时也能升高丙酮酸含量, 进而降低乳酸/丙酮酸比值, 恢复能量代谢, 改善脑梗死脑组织能量代谢不足的情况^[10-11]。此外, 大面积脑梗死发生后, 会出现大量内源性阿片肽类物质突然释放, β -内啡肽水平明显增高, 抑制儿茶酚胺和前列腺素对心血管和微循环的调节作用, 引起广泛的病理反应, 包括脑灌注压下降、脑组织缺血缺氧。纳美芬可通过竞争性阻断脑啡肽与中枢和外周神经的阿片受体结合, 抑制血管收缩、细胞膜脂质分解代谢、氧自由基的产生和抗脂质过氧化作用; 增加缺血区脑血流, 维持细胞膜的稳定性; 抑制花生四烯酸代谢, 调节前列腺素和血栓素平衡, 改善微循环, 改善缺血时神经细胞内紊乱; 减少炎症介质反应; 减轻心血管神经中枢功能抑制, 抑制外周血管平滑肌收缩, 从而调节血压; 并有兴奋呼吸中枢, 促进自主呼吸等作用, 发挥神经保护作用^[10-15]。

试验目的: 不同于既往针对一般脑梗死患者预后的研究^[16-20], 旨在通过随机对照前瞻性试验以常规治疗为对照, 观察纳美芬促进大脑中动脉主干阻塞致大面积脑梗死患者的神经功能恢复的作用。

1 试验设计与方法 Trial design and methods

1.1 设计 选取中国吉林大学第一医院收治的大脑中动脉主干梗死患者236例, 随机分为对照组($n=116$)和纳美芬组($n=120$)。对照组采取常规治疗方法, 纳美芬组在常规治

疗基础上连续10 d静脉注射盐酸纳美芬注射液。主要评价指标为治疗结束后10 d时临床疗效。次要评价指标共有4项: ①治疗结束后10 d时的美国国立卫生院神经功能缺损评分; 治疗前和治疗后10 d时的格拉斯哥昏迷评分; ③治疗前和治疗5, 10 d时对血清基质金属蛋白酶9水平; ④治疗前和治疗10 d时头部行磁共振灌注成像检查结果。

1.2 对象 收集中国吉林大学第一医院收治的大脑中动脉主干梗死患者。

纳入标准: 符合下列所有标准的患者。

(1)符合全国第4届脑血管病学术会议通过的《各类脑血管病诊断要点》中关于大脑中动脉主干梗死的诊断标准^[21], 并经头颅CT和(或)MRI检查确诊;

(2)发病时间 ≤ 3 d;

(3)首次发病;

(4)年龄18-80岁;

(5)患者亲属或法定代理人签署知情同意书。

排除标准: 符合其中一项即被排除。

(1)治疗前经动脉溶栓治疗者;

(2)治疗过程中病情突然变化提示出现新的梗死或者形成出血性梗死者;

(3)出现其他脏器的严重损伤者;

(4)有认知障碍、神经精神病、药物滥用或酗酒史者;

(5)近期应用免疫抑制剂者;

(6)合并恶性肿瘤患者;

(7)孕妇或哺乳期妇女;

(8)同时参加其他临床试验者。

撤出标准: 符合其中一项即被撤出。

(1)资料不全等影响疗效判定者;

(2)试验过程中, 受试者发生了影响疗效判断的合并症或并发症以及影响结果的疾病者;

(3)为加速疗效, 合并使用其他疗法或药物而无法判定疗效者。

1.3 试验进度 2011年12月完成试验设计, 2012年1月进行临床试验伦理审批, 2017年12月进行临床注册, 2018年1月至2019年1月进行治疗的患者进行收集。2019年12月完成数据分析。

1.4 患者收集 在中国吉林大学第一医院神经内科门诊及住院患者进行招募。如有意愿参与临床试验, 可通过电话、email、微信等方式与项目负责人联系。

1.5 基线分析 所有患者基线资料收集, 具体项目见表1。

1.6 随机分组与盲法 从随机数字表中任意一个数开始, 沿同一方向顺序依次给每个患者一个随机数字。奇数为对照组, 偶数为纳美芬组。分组方案隐藏于不透光的信封中。待有研究对象进入研究时, 如果符合入选标准和排除标准, 给患者编号, 再打开相应编号的信封, 按信封内的分组方案进行干预。预计对照组116例, 纳美芬组120例。评估者对分组情况盲。

1.7 干预措施 两组患者均应用甘露醇、甘油果糖、血橙通、奥扎格雷钠等常规脱水、改善循环、营养神经治疗, 同时给予调整血压/血脂、维持水电解质平衡、预防及控制感染等治疗。

纳美芬组在常规治疗基础上加用0.2 mg盐酸纳美芬注射液(规格0.1 mg: 1 mL, 成都天台山制药有限公司, 加入0.9%氯化钠溶液10 mL使用)静脉注射, 2次/d, 连续10 d。

1.8 评价指标

1.8.1 主要评价指标 试验以治疗结束后10 d时有效率为主要观察指标。

有效率通过治疗结束后10 d时的美国国立卫生院神经功能缺损评分(National Institutes Health Stroke Scale, NIHSS)与治疗前的差值进行评价。其中美国国立卫生院神经功能缺损评分为9-12分时, 为基本治愈; 美国国立卫生院神经功能缺损评分为5-8分时, 为显效; 美国国立卫生院神经功能缺损评分为1-4分时, 为有效; 美国国立卫生院神经功能缺损评分为0时, 为无效; 患者治疗过程中病情加重死亡者记为死亡。基本治愈、显效和有效患者所占百分比记为治疗有效率。

1.8.2 次要评价指标

(1)治疗结束后10 d时的美国国立卫生院神经功能缺损评分: 美国国立卫生院神经功能缺损评分能够反映患者的神经功能, 其满分为42分, 分数越高表示神经受损越严重^[22]。

(2)格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS): 在治疗前和治疗10 d时进行评价。格拉斯哥昏迷评分主要用于评估患者的昏迷程度, 是由英国格拉斯哥大学的Graham Teasdale与Bryan J. Jennett^[23]在1974年发明, 主要评估有睁眼反应、语言反应和肢体运动3个方面, 三者分数总和即为格拉斯哥昏迷评分。

(3)血清基质金属蛋白酶9水平: 在治疗前和治疗5, 10 d时对部分患者进行血清基质金属蛋白酶9水平测量。血清基质金属蛋白酶9水平以ELISA方法检测, 试剂盒由鼎国试剂公司(中国长春)提供。

(4)头部磁共振灌注成像检查: 治疗前和治疗10 d时对部分患者头部行磁共振灌注成像检查, 记录患者病灶侧脑血流量、脑血容量和对比剂平均通过时间的变化情况。

1.9 试验流程 试验流程图见图1。

结局评价时间见表2。

1.10 监查计划 每3个月向各伦理委员会汇报试验进展情况, 同时在注册网站更新试验进展状态。由实施者指派的临床监查员定期对临床试验机构进行现场监查访问, 以保证试验方案的所有内容都得到严格遵守和填写研究资料的正确。

1.11 统计学分析 采用SPSS19.0统计学软件(IBM, Armonk, NY, USA)进行统计学分析。数据以mean \pm SD表示。先进行正态性检验和方差齐性检验, 对于正态齐方差

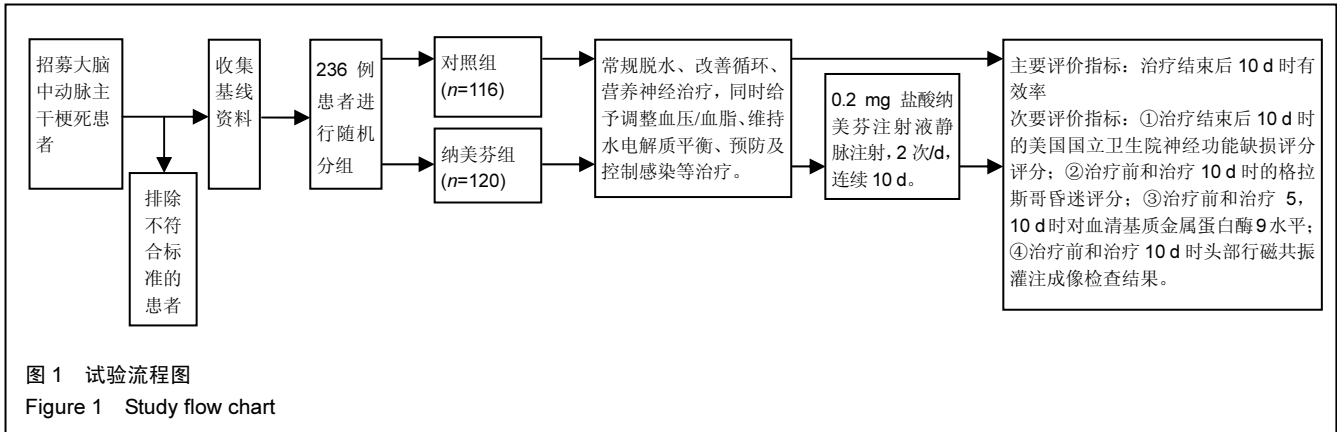


表 1 患者基线资料

Table 1 Patient's baseline information

| 一般资料 | 实验室及影像检查 |
|-------|-------------------|
| 性别 | 血糖 |
| 年龄 | 血小板聚集率 |
| 身高 | 凝血功能 |
| 体质量 | 血脂 |
| 体质量指数 | 肝肾功能 |
| 发病时间 | 心电图 |
| 既往病史 | 头颅 CT 和(或) MRI 检查 |
| 过敏史 | |
| 血压 | |

表 2 主要及次要评价指标的试验流程时间表

Table 2 Outcome measures and trial timing

| 项目 | 基线 (治疗前) | 治疗 5 d | 治疗 10 d | 治疗结束后 10 d |
|---------------------|-------------|-----------|------------|---------------|
| 主要评价指标 | | | | |
| 有效率 | | | | X |
| 次要评价指标 | | | | |
| 美国国立卫生院神经功能 缺损评分 | X | | | |
| 格拉斯哥昏迷评分 | X | | X | |
| 血清基质金属蛋白酶9水平 | X | X | X | |
| 头部磁共振灌注成像 | X | | X | |

表 3 纳美芬对大面积脑梗死患者美国国立卫生院神经功能缺损评分和格拉斯哥昏迷评分的影响

Table 3 Effects of nalmefene on the National Institutes of Health Stroke Scale score and Glasgow Coma Scale score in patients with a large cerebral infarction

| 指标 | 对照组 (n=116) | 纳美芬组 (n=120) | P 值 |
|-----------------|----------------|-----------------|--------|
| 美国国立卫生院神经功能缺损评分 | | | |
| 治疗前 | 23±4 | 22±4 | > 0.05 |
| 治疗结束后 10 d | 20±5 | 17±5 | < 0.05 |
| 格拉斯哥昏迷评分 | | | |
| 治疗前 | 7.1±1.9 | 7.2±2.5 | > 0.05 |
| 治疗 10 d | 8.1±2.7 | 9.5±2.9 | < 0.05 |

表注: 数据以 mean±SD 表示, 组间比较采用单因素方差分析。

表 4 纳美芬对大面积脑梗死患者血清基质金属蛋白酶 9 水平的影响

Table 4 Effects of nalmefene on serum level of matrix metalloproteinase 9 in patients with a large cerebral infarction

| 组别 | 治疗前 | 治疗 5 d | 治疗 10 d |
|-------------|--------|---------------------|---------------------|
| 纳美芬组(n=120) | 179±66 | 217±67 ^a | 178±56 ^a |
| 对照组(n=116) | 189±64 | 270±70 | 210±60 |

表注: 与对照组相比, ^aP < 0.05。

表 5 纳美芬对大面积脑梗死患者头部磁共振灌注成像结果的影响

Table 5 Effects of nalmefene on MRI perfusion imaging of the head in patients with a large cerebral infarction

| 组别 | 对照组(n=116) | 纳美芬组(n=120) | P 值 |
|---------------------|-------------|-------------|--------|
| 脑血流量[mL/(100g·min)] | | | |
| 治疗前 | 40±4 | 43±4 | > 0.05 |
| 治疗 10 d | 59±4 | 67±6 | < 0.05 |
| 脑血容量(mL/100 g) | | | |
| 治疗前 | 2.976±0.189 | 3.076±0.097 | > 0.05 |
| 治疗 10 d | 3.004±0.188 | 3.381±0.157 | < 0.05 |
| 对比剂平均通过时间(ms) | | | |
| 治疗前 | 2 848±142 | 2 952±98 | > 0.05 |
| 治疗 10 d | 2 819±143 | 2 730±92 | < 0.05 |

数据采用单因素方差分析进行比较, 如不符合正态分布, 采用Wilcoxon两样本秩和检验法进行比较。P < 0.05为差异有显著性意义。试验采用意向性分析。

根据作者预试验单纯常规治疗大面积脑梗死的有效性约为60%, 而常规治疗联合纳美芬治疗的有效性约为80%。采用PASS 11.0软件进行样本量计算, 设定α=0.05(双侧), 检验效能1-β=0.9, 计算得出样本量为109例。由于试验治疗主要在院内进行, 所以患者脱落率较低, 预计不超过5%, 则每组至少纳入患者115例。最终试验中对照组纳入患者116例, 纳美芬组纳入120例。

1.12 数据管理 临床试验观察表由临床研究人员准确、完整、及时填写, 经以双重录入的形式转化为电子版文件。核对数据后由主要研究者对数据库进行锁定。锁定后的数据文件不允许再作变动。所有相关数据资料均由中国吉林大学第一医院保存。数据由专业统计人员进行统计分析。

出版数据将公布发布于www.figshare.com。

1.13 临床试验的质量控制 参与研究的工作人员应严格遵循临床试验方案, 采用标准操作规程, 以保证试验的质量控制和质量保证系统的实施。)临床试验中有关所有观察结果和发现都应加以核实, 在数据处理的每一阶段必须进行质量控制, 以保证数据完整、准确、真实、可靠。临床试验中发生严重不良事件, 必须在24 h内报告伦理委员会。

1.14 临床试验的伦理问题与传播 临床试验方案经中国吉林大学第一医院伦理委员会批准。文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《临床试验方案规范指南》(SPIRIT指南); 试验方案已于2017-12-12在中国临床试验注册中心注册, 注册号为ChiCTR-IOR-17013871。

所有患者亲属或法定代理人对试验过程完全知情同意, 并在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”。结果将在同行评审期刊上发表。

1.15 保密原则 临床试验观察表及知情同意书等任何涉及患者隐私的资料, 必须要单独保密保存。在必要情况下只有研究者、申办者、监查员、伦理委员会和药品监督管理部门有权查阅所有的研究记录资料。研究者将在法律允许的范围内, 尽一切努力保护患者个人医疗资料的隐私。

2 结果 Results

试验状态: 试验方案已于2017-12-12在中国临床试验注册中心注册, 注册号为ChiCTR-IOR-17013871。试验于2012年1月至2016年1月完成的预试验结果如下:

2.1 纳美芬显著降低大面积脑梗死患者美国国立卫生院神经功能缺损评分 2组患者治疗前美国国立卫生院神经功能缺损评分接近, 而治疗后纳美芬组患者美国国立卫生院神经功能缺损评分明显低于对照组($P < 0.05$; **表3**)。

2.2 纳美芬提升大面积脑梗死临床疗效 经过单纯常规治疗和联合纳美芬治疗后, 2组患者均无基本治愈患者。纳美芬组显效患者10例(20%), 有效患者30例(60%), 无效患者6例(12%), 死亡患者4例(8%), 总有效例数40例(80%)。对照组显效患者7例(14%), 有效患者24例(48%), 无效患者12例(24%), 死亡患者7例(14%), 总有效例数31例(62%)。两组总有效率差异有显著性意义($P < 0.05$)。

2.3 纳美芬提升大面积脑梗死患者格拉斯哥昏迷评分 2组患者治疗前格拉斯哥昏迷评分接近, 而治疗后纳美芬组患者格拉斯哥昏迷评分明显高于对照组($P < 0.05$; **表3**)。

2.4 纳美芬降低大面积脑梗死患者血清基质金属蛋白酶9水平 2组患者治疗前血清基质金属蛋白酶9水平接近, 治疗5, 10 d时纳美芬组患者血清基质金属蛋白酶9水平明显低于对照组($P < 0.05$; **表4**)。

2.5 纳美芬对大面积脑梗死患者头部磁共振灌注成像结果的影响 治疗前, 2组患者病灶侧脑血流量、脑血容量和对比剂平均通过时间接近。与对照组相比, 治疗后纳美芬

组患者病灶侧脑血流量和脑血容量明显增加($P < 0.05$), 对比剂平均通过时间显著缩短($P < 0.05$; **表5**)。

3 讨论 Discussion

3.1 研究的意义 大面积脑梗死后多种因素共同作用造成的脑部血液供应障碍, 引起大脑出现不可逆缺氧及缺血坏死^[1-3]。纳美芬能够有效清除损伤脑组织中自由基和致病因子, 对患者的疗效显著, 且纳美芬在静脉注射后即可产生拮抗体内阿片受体的作用, 发挥作用迅速, 有利于大面积脑梗死患者的治疗^[10-15]。根据目前已完成试验显示, 对比常规治疗, 联合纳美芬治疗的患者在美国国立卫生院神经功能缺损评分、格拉斯哥昏迷评分、血清基质金属蛋白酶9水平以及头部磁共振灌注表现方面改善明显, 且治疗的有效率提升接近20%。这对临床改善大面积脑梗死预后, 提高患者的生活质量具有重要意义, 值得在临床中推广。

3.2 优势和局限性 研究中部分检测项目血清基质金属蛋白酶9和头部磁共振灌注仅对部分患者进行检测, 涉及的样本量不足。此外, 头部磁共振灌注虽能够反映脑组织微循环灌注情况, 但是磁共振灌注成像结果可能受到对比剂的注射速度、给药剂量、心输出量及全身血容量等因素的影响。且试验仅就治疗结束后10 d内的结果进行说明, 其远期治疗效果仍有待进一步观察。

3.3 研究贡献的证据 试验将为纳美芬联合常规治疗大面积脑梗死提供试验证据, 为改善大面积脑梗死预后提供更多更充足的临床依据。

作者贡献: 所有作者共同参与试验的设计实施及评价。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金项目(81460193)”的基金资助。但是所有作者声明, 经费支持将不会影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

伦理问题: 临床试验方案经吉林大学第一医院伦理委员会批准。文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《临床试验方案规范指南》(SPIRIT指南); 该临床试验方案于2017-12-12在中国临床试验注册中心注册, 注册号为ChiCTR-IOR-17013871; 参与实验的患病个体及其家属应自愿参加, 均应对实验过程完全知情同意, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”。

文章查重: 文章出版前已经过CNKI反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Yu J, Lian Z, Wang W, et al. Parapharyngeal space acinic cell carcinoma after operation in patients with internal carotid artery embolism caused by acute large area cerebral infarction: a case report. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2014;49(6):512-514.
- [2] Li T, Tian GJ, Yu JC, et al. Effects of acupuncture on nervous function in the patient of extensive cerebral infarction after operation. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2008;28(12):869-872.
- [3] Li XL, Xia Q, Cheng ZX, et al. Influence of beginning time of hypothermia treatment on prognosis of extensive cerebral infarction. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2005;17(3):180-182.
- [4] Zheng PY, Jin Y, Zhang YE, et al. Treatment of large area acute cerebral infarction. *Nao yu Shenjing Jibing Zazhi*. 2001;9(3):159-160.
- [5] Liao XL, Wang YL, Pan YS, et al. The Recanalization and Prognosis of Acute Cerebral Infarction Patients with Middle Cerebral Artery Occlusion after Intravenous Thrombolytic Treatment. *Zhongguo Cuzhong Zazhi*. 2016;11(10):824-828.
- [6] Jiang W, Zhou XY, Zhou SN. Clinical Application of Vasodilators in the Acute Phase of Ischemic Stroke. *Zhongguo Quanke Yixue*. 2017;20(6):720-724.
- [7] Yan X. Research progress of decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Zhonghua Shiyong Zhenduan yu Zhiliao Zazhi*. 2015;29(5):435-437.
- [8] Barrio P, Ortega L, Guardia J, et al. Who Receives Nalmefene and How Does It Work in the Real World? A Single-Arm, Phase IV Study of Nalmefene in Alcohol Dependent Outpatients: Baseline and 1-Month Results. *Clin Drug Investig*. 2017;doi: 10.1007/s40261-017-0590-4.
- [9] Millier A, Laramee P, Rahhali N, et al. Cost-Effectiveness of Nalmefene Added to Psychosocial Support for the Reduction of Alcohol Consumption in Alcohol-Dependent Patients With High/Very High Drinking Risk Levels: A Microsimulation Model. *J Stud Alcohol Drugs*. 2017;78(6):867-876.
- [10] Sugishita K, Su Z, Li F, et al. Gender influences $[Ca^{2+}]_i$ during metabolic inhibition in myocytes overexpressing the Na^+-Ca^{2+} exchanger. *Circulation*. 2001;104(17):2101-2106.
- [11] Matzke GR, Frye RF, Alexander AC, et al. The effect of renal insufficiency and hemodialysis on the pharmacokinetics of nalmefene. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(2):144-151.
- [12] Zaki PA, Bilsky EJ, Vanderah TW, et al. Opioid receptor types and subtypes: the delta receptor as a model. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:379-401.
- [13] Akil H, Watson SJ, Young E, et al. Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci*. 1984;7:223-255.
- [14] Chang RC, Rota C, Glover RE, et al. A novel effect of an opioid receptor antagonist, naloxone, on the production of reactive oxygen species by microglia: a study by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Brain Res*. 2000;854(1-2):224-229.
- [15] Soyka M. Nalmefene for the treatment of alcohol use disorders: recent data and clinical potential. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):619-626.
- [16] Du R, Teng JF, Wang Y, et al. Clinical study of Butylphthalide combined with Xue Shuan Tong on serum inflammatory factors and prognosis effect of patients with cerebral infarction. *Pak J Pharm Sci*. 2015;28(5 Suppl):1823-1827.
- [17] Gao X, Ma F, Zhao Q, et al. Acupuncture method of "Huoxue Sanfeng, Shugan Jianpi" for morning blood pressure in patients with cerebral infarction combined with essential hypertension: a randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2016;36(5):459-462.
- [18] Zhang C, Zhao S, Zang Y, et al. The efficacy and safety of DL-3n-butylphthalide on progressive cerebral infarction: A randomized controlled STROBE study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(30):e7257.
- [19] Fu J, Zeng M, Shen F, et al. Effects of action observation therapy on upper extremity function, daily activities and motion evoked potential in cerebral infarction patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e8080.
- [20] Jia XF, Hong Z, Fan JH, et al. Clinical effect of mechanical fragmentation combined with recombinant tissue plasminogen activator artery thrombolysis on acute cerebral infarction. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(3):821-826.
- [21] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996;29:379-380.
- [22] Siniscalchi A, Sztajzel R, Malferrari G, et al. The National Institutes of Health Stroke Scale: Its Role in Patients with Posterior Circulation Stroke. *Hosp Top*. 2017:1-3.
- [23] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-84.