

# 依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的成本-效用分析



周莎莎, 陈向凡, 陈霞

南通市第一人民医院药剂科 (江苏南通 226000)

**【摘要】目的** 评估依达拉奉右莰醇对比依达拉奉分别联合常规疗法治疗急性缺血性脑卒中患者的成本-效用。**方法** 从我国医疗卫生系统角度出发, 利用依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中 III 期随机双盲对照试验 (TASTE 试验) 的数据, 构建决策树模型, 运用成本-效用分析方法评价使用依达拉奉右莰醇后 1 个月及 5 年的健康获益; 同时进行单因素敏感性分析、概率敏感性分析检验结果的稳健性。**结果** 对于急性缺血性脑卒中患者, 依达拉奉右莰醇组患者 1 个月增量成本-效用比 (ICUR) 为 53 212.89 元/质量调整生命年 (QALY), 5 年 ICUR 为 49 631.25 元/QALY, 均小于我国 2022 年人均国内生产总值 (85 698 元)。单因素敏感性分析结果显示, 2 组改善患者 NIHSS 评分变化、2 组改善概率及依达拉奉组恶化概率是对 ICUR 结果影响较大的因素; 概率敏感性分析结果显示, 当意愿支付阈值为 1 倍 2022 年我国人均国内生产总值时, 依达拉奉右莰醇更具有经济性。**结论** 对于急性缺血性脑卒中患者, 依达拉奉右莰醇相较于依达拉奉是更有效性、经济性的治疗方案。

**【关键词】** 依达拉奉右莰醇; 依达拉奉; 急性缺血性脑卒中; 决策树模型; 成本-效用分析

## Cost-utility analysis of edaravone dexborneol for acute ischemic stroke

ZHOU Shasha, CHEN Xiangfan, CHEN Xia

Department of Pharmacy, Nantong First People's Hospital, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: CHEN Xia, Email: cxia66@126.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the cost-effectiveness of edaravone dexborneol versus edaravone alone combined with conventional therapy in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** From the perspective of the healthcare systems, a decision tree model was constructed using the data from the randomized double-blind comparative trial of edaravone dexborneol in the treatment of acute ischemic stroke (TASTE trial). Cost-utility analysis was used to evaluate the health benefits of edaravone dexborneol at 1 month and 5 years. The robustness of the results was tested by single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis. **Results** For AIS patients, the 1-month incremental cost-utility ratio was 53 212.89 yuan /quality-adjusted life-year (QALY), and the 5-year incremental cost-utility ratio was 49 631.25 yuan /QALY, both of which were smaller than China's per capita GDP in

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202305025

基金项目: 南通市市级科技项目 (JCZ19006); 南通市药学会-常州四药医院药学基金科研项目 (ntyx1908)

通信作者: 陈霞, 硕士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: cxia66@126.com

2022 (85 698 yuan). Univariate sensitivity analysis showed that the change of NIHSS score in 2 groups of improved patients, the probability of improvement in 2 groups and the probability of deterioration in edaravone group were the most influential factors on the outcome of incremental cost effectiveness. The results of probabilistic sensitivity analysis showed that edaravone dexborneol was more economical when WTP was 1 times China's per capita GDP in 2022. **Conclusion** Edaravon dexborneol is a more effective and economical treatment for acute ischemic stroke patients than edaravone alone.

**【Keywords】** Edaravone dexborneol; Edaravone; Acute ischemic stroke; Decision tree model; Cost-utility analysis

在我国，卒中是导致死亡和成人获得性残疾的第一大疾病，也是社会经济负担最大的疾病之一<sup>[1]</sup>。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[2]</sup>建议，可使用神经保护药物改善急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke, AIS）患者预后。依达拉奉右莰醇是一种多靶点神经保护剂，由依达拉奉和右莰醇按 4 : 1 的比例组成，被认为可通过多功能细胞保护途径防止缺血性脑损伤<sup>[3-5]</sup>。一项关于依达拉奉右莰醇与依达拉奉对 AIS 患者 90 d 功能预后的 III 期随机双盲对照试验（TASTE 试验）<sup>[6]</sup>显示，在给药后 90 d，依达拉奉右莰醇对 AIS 患者的功能预后积极的改善趋势。已有学者基于 TASTE 试验数据建立决策树及 Markov 模型进行分析，证明了依达拉奉右莰醇对比依达拉奉治疗 AIS 具有短期和长期经济性<sup>[7]</sup>，但其医疗成本提取自中国国家卒中登记处 2010 年的数据，虽根据医疗服务价格指数进行了折算，但折算后的成本参数与近年来真实世界成本数据存在一定差异。因此，本研究从我国医疗卫生系统角度出发，基于 TASTE 试验提供的疗效及安全性参数指标，参照近期 AIS 患者的真实世界医疗费用数据构建药物经济学决策树模型，评价依达拉奉右莰醇相较于依达拉奉治疗 AIS 患者的经济性，为临床遴选有效且经济的药品提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 目标人群

TASTE 试验是目前唯一一对比依达拉奉与依达拉奉右莰醇改善 AIS 患者疗效和安全性的一项多中心、随机双盲、对照的临床试验<sup>[6]</sup>，研究对象符合本研究的目标人群标准，具有代表性，故本研究的目标人群与 TASTE 试验一致，即 2015 年 5 月—2016 年 12 月在我国 48 个中心招募的 1 200

例 AIS 患者，年龄 35~80 岁，临床诊断为 AIS，美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分为 4~24，在脑卒中发作 48 h 内接受研究药物。具体见表 1。

### 1.2 治疗方案

本研究的治疗方案与 TASTE 试验保持一致，将研究对象随机分为依达拉奉右莰醇组和依达拉奉组。依达拉奉右莰醇组：予依达拉奉右莰醇 37.5 mg, ivd, bid, 疗程 14 d。依达拉奉组：予依达拉奉 30 mg, ivd, bid, 疗程 14 d。2 组患者同时接受常规疗法。常规疗法使用的药物包括抗血小板、抗凝、改善脑血循环、降压、降糖和降脂等。

### 1.3 模型构建

基于 TASTE 试验及真实世界成本数据，通过 TreeAge Pro 2021 软件构建决策树模型。依据相关文献<sup>[8-9]</sup>，按照疾病的进展规律，在决策树模型短期模拟中可依据患者入院前后 NIHSS 评分变化，划分为 3 种状态：恶化（治疗后较入院 NIHSS 评分升高）、改善（评分降低）和维持（评分不变），决策树模型见图 1。

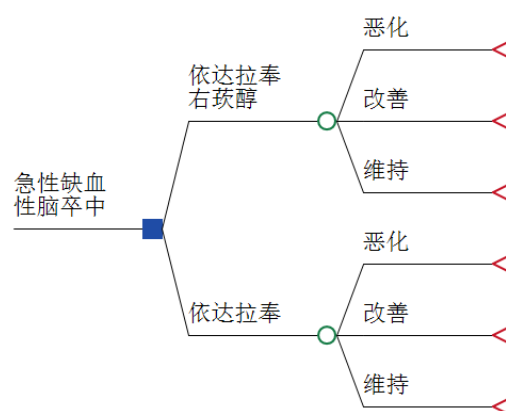


图1 决策树模型结构

Figure 1. Decision tree model structure

## 1.4 模型参数

### 1.4.1 转移概率

转移概率值从 TASTE 试验获得，即 AIS 患者入院后，由初始状态向恶化、改善、维持 3 个状态转移的概率。

### 1.4.2 成本参数

从我国医疗卫生系统角度，评估使用依达拉奉右莰醇治疗 AIS 患者所带来的卫生资源消耗以及给患者带来的健康获益。成本仅包括直接医疗成本，即住院费、检查费、护理费、药费、药品

不良事件处理费。其中药费分为依达拉奉右莰醇或依达拉奉的费用和常规疗法使用药物的费用，依达拉奉右莰醇及依达拉奉的费用来源于药智网<sup>[10]</sup>公开的 2021 年全国各省市平均中标价格。治疗次均费用（住院费、检查费、护理费、常规药物治疗费）采用《中国卫生健康统计年鉴 2020》<sup>[11]</sup>发布的 AIS 患者平均住院费用。2 组药品不良事件发生率相似，依达拉奉右莰醇组为 6.84%、依达拉奉组为 6.05%，不良事件多为呃逆、食欲下降等，均未给予特殊处置。见表 1。

表1 模型参数及其分布

Table 1. Model parameters and their distribution

参数	依达拉奉右莰醇(n=585)	依达拉奉(n=580)	分布	来源
患者基线效用值	0.540 4	0.540 4	-	文献 <sup>[13]</sup>
治疗前后 14 d NIHSS 评分变化				
恶化	2.53	4.41	Beta	文献 <sup>[6]</sup>
改善	-5.18	-4.80	Beta	文献 <sup>[6]</sup>
维持	0.00	0.00	Beta	文献 <sup>[6]</sup>
治疗后不同结局转移概率 (%)				
恶化	12.13	12.93	Beta	文献 <sup>[6]</sup>
改善	74.19	71.55	Beta	文献 <sup>[6]</sup>
维持	13.67	15.51	Beta	文献 <sup>[6]</sup>
NIHSS 评分映射系数				
短期 (1 个月)	0.029 × ΔNIHSS	0.029 × ΔNIHSS	-	文献 <sup>[12]</sup>
长期 (5 年)	0.031 × ΔNIHSS	0.031 × ΔNIHSS	-	文献 <sup>[12]</sup>
成本				
依达拉奉右莰醇价格 (元/支)	48.80	-		文献 <sup>[10]</sup>
依达拉奉价格 (元/支)	-	37.71		文献 <sup>[10]</sup>
处方天数 (d)	14.00	14.00	Gamma	文献 <sup>[6]</sup>
治疗次均费用 (元)				
恶化	18 807	18 714	Gamma	文献 <sup>[11]</sup>
改善	13 504	12 360	Gamma	文献 <sup>[11]</sup>
维持	10 904	9 638	Gamma	文献 <sup>[11]</sup>

### 1.4.3 效用参数

以质量调整生命年 (quality-adjusted life years, QALYs) 为效用指标。依据 Luengo-Fernandez 等<sup>[12]</sup>研究，NIHSS 评分可作为短期或长期健康效用值改变的预测因素，NIHSS 评分每增加 1 分，1 个月后患者生命质量将降低 0.029 QALYs，5 年后生命质量将降低 0.031 QALYs，效用变化以增量效用表示，公式如下。

短期 (1 个月)：增量效用 = (治疗后 NIHSS

评分 - 治疗前 NIHSS 评分) × (-0.029)

长期 (5 年)：增量效用 = (治疗后 NIHSS 评分 - 治疗前 NIHSS 评分) × (-0.031)

通过治疗前后 NIHSS 评分差值代入公式，计算患者在 1 个月及 5 年的 QALYs，预测患者生命质量改善结局。由于 2 组患者入组时的 NIHSS 评分经倾向评分匹配后已均衡可比<sup>[6]</sup>，所以假设 2 组患者基线效用值相同，为 0.540 4<sup>[13]</sup>。

### 1.5 基础分析

通过计算增量成本 - 效用比 (incremental cost-utility ratio, ICUR)，并与意愿支付 (willingness-to-pay, WTP) 阈值比较，以判断治疗方案是否具有经济性。根据《中国药物经济学评价指南 2020》推荐<sup>[14]</sup>，本研究以 2022 年我国人均国内生产总值 (gross domestic product, GDP) 作为 WTP 阈值 (2022 年中国人均 GDP 为 85 698 元)<sup>[15]</sup>，当 ICUR 低于 WTP 阈值，认为该治疗方案具有经济性。

### 1.6 敏感性分析

对各类成本参数上下浮动 20%，且其他参数依据假设分布 95% 置信区间端点值，通过 TreeAge Pro 2021 软件进行单因素敏感性分析，同时假设依达拉奉、依达拉奉右莰醇的费用和常规疗法的费用服从 Gamma 分布，效用和转移概率参数服从 Beta 分布<sup>[16]</sup>。对各项参数进行概率敏感性分析<sup>[8, 12, 17]</sup>，即 2 000 次蒙特卡洛模拟迭代，绘制概率敏感性分析散点图，考察各项参数在各自变化范围内变动时基础分析结果的变化情况。

## 2 结果

### 2.1 临床数据

研究人群来自 TASTE 试验。在筛选的 1 200 例被随机分配的 AIS 患者中，其中 6 例没有接受任何治疗，29 例的结果数据不可用，最终纳入 1 165 例患者 (585 例接受依达拉奉右莰醇治疗，580 例接受依达拉奉治疗)。见表 1。

### 2.2 基础分析结果

通过 TreeAge Pro 2021 软件，构建决策树模型，经成本 - 效用分析运行结果显示，依达拉奉是不可取的治疗方案，依达拉奉右莰醇相较于依达拉

奉更具经济性，见图 2。

在 AIS 患者中，模拟结果显示，相较于依达拉奉组，依达拉奉右莰醇组获得 QALYs 更多，但成本也更高。依达拉奉右莰醇组相较于依达拉奉组 ICUR 为 53 212.89 元 /QALY，即多获得 1 个 QALY 值需多付出 53 212.89 元的成本，结果小于 WTP 阈值 (85 698 元 /QALY)，依达拉奉右莰醇治疗 AIS 是更具经济性的治疗方案，见表 2。长期模拟结果显示，依达拉奉右莰醇组对比依达拉奉组的 ICUR 值为 49 631.25 元 /QALY，低于 WTP 阈值，同时小于短期模拟结果，同样证明依达拉奉右莰醇治疗 AIS 是更具经济性的治疗方案，见表 3。

### 2.3 敏感性分析

#### 2.3.1 单因素敏感性分析

单因素敏感性分析的旋风图见图 3。结果显示，2 组改善患者 NIHSS 评分变化、2 组改善概率及依达拉奉组恶化概率是对 ICUR 结果影响较大的因素。

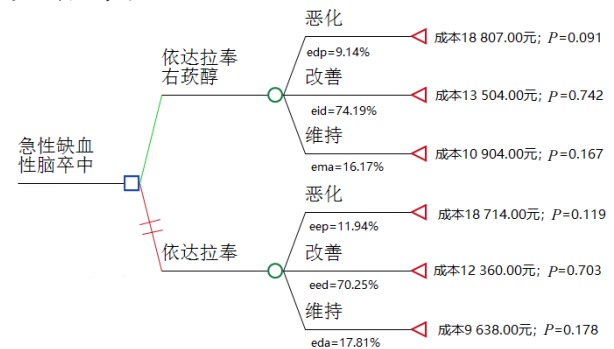


图2 决策树模型成本-效用分析运行结果

Figure 2. Operation results of cost-utility analysis of decision tree model

注：依达拉奉右莰醇组：edp：疾病恶化患者概率；eid：疾病改善患者概率；ema：疾病维持患者概率。依达拉奉组：eep：疾病恶化患者概率；eed：疾病改善患者概率；eda：疾病维持患者概率。

表2 短期 (1个月) 成本-效用分析

Table 3. Short-term cost-utility analysis

治疗组	成本 (元)	效用 (QALYs)	增量成本 (元)	增量效用 (QALYs)	ICUR (元/QALY)
依达拉奉右莰醇组	13 790.48	0.642 9	1 032.33	0.019 4	53 212.89
依达拉奉组	12 758.15	0.623 5	-	-	-

表3 长期 (5年) 成本-效用分析

Table 4. Long-term cost-utility analysis

治疗组	成本 (元)	效用 (QALYs)	增量成本 (元)	增量效用 (QALYs)	ICUR (元/QALY)
依达拉奉右莰醇组	13 790.48	0.650 0	1 032.33	0.020 8	49 631.25
依达拉奉组	12 758.15	0.629 2	-	-	-



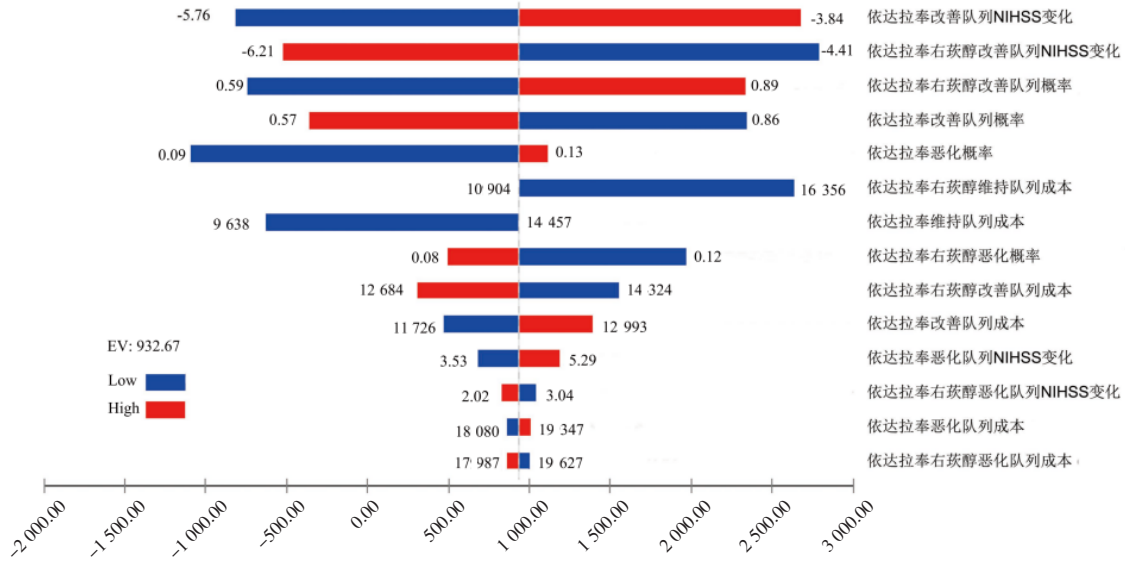


图3 单因素敏感性分析的旋风图

Figure 3. Single factor sensitivity analysis of cyclone chart

2.3.2 概率敏感性分析

概率敏感性分析的散点图见图4。结果表明，当WTP阈值为1倍的人均GDP时，散点均位于

1倍的人均GDP线以下，即相较于依达拉奉，依达拉奉右莰醇是更具经济性的治疗方案。

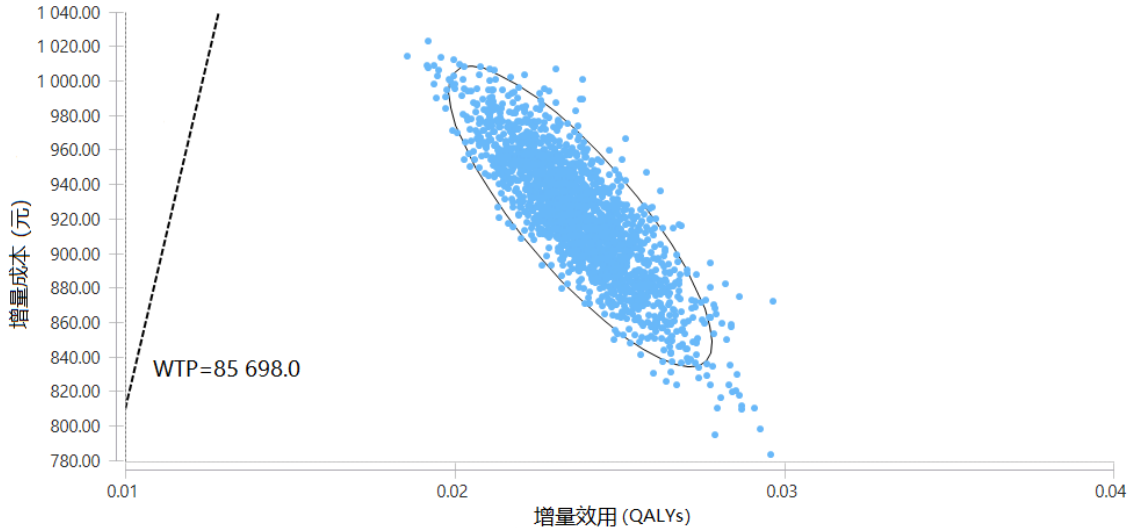


图4 概率敏感性分析的散点图

Figure 4. Scatter plot of probabilistic sensitivity analysis

3 讨论

近年来，缺血性脑卒中神经保护剂的研究成为热点。关于人血白蛋白、nerinetide 等几种神经保护剂的多项临床试验，如 ALIAS 试验<sup>[18]</sup>、ACTION 试验<sup>[19]</sup>和 ESCAPE-NA1 试验<sup>[20]</sup>，结果显示其与安慰剂的临床疗效均无明显差异。而依达拉奉已被证明可以减轻 AIS 的内皮细胞和神经元细胞损伤<sup>[21]</sup>。右莰醇也已被证明在缺血和再灌

注损伤中通过多种分子途径具有强大的神经保护作用<sup>[22]</sup>。依达拉奉右莰醇是一种新型神经保护剂，由依达拉奉和右莰醇按 4 : 1 的比例组成，与依达拉奉相比具有明显的疗效优势。

TASTE 试验是依达拉奉右莰醇的一项 III 期多中心、随机、双盲对照试验，其试验设计以及入组人群选择相对科学、严谨。基于 TASTE 试验的结果数据，同时结合近期的真实世界成本数据，构建决策树模型，从我国医疗卫生系统

角度对依达拉奉右莰醇与依达拉奉治疗 AIS 患者进行成本-效用分析。结果显示,依达拉奉右莰醇相较于依达拉奉的短期 ICER 为 53 212.89 元/QALY,长期 ICER 为 49 631.25 元/QALY,均小于我国 2022 年 1 倍人均 GDP。因此对于 AIS 患者,依达拉奉右莰醇的治疗方案具有更好的经济性,且其经济性优势随着时间的推移而增加。单因素敏感性分析结果显示,2 组改善患者 NIHSS 评分变化、2 组改善概率及依达拉奉组恶化概率是对 ICUR 结果影响较大的因素;因此,能够降低治疗后 NIHSS 评分以及提高改善患者比例的治疗策略将更具成本-效用优势。概率敏感性分析结果也与基础分析结果一致,即当 WTP 阈值为 1 倍的人均 GDP 时,相较于依达拉奉,依达拉奉右莰醇是更具经济性的治疗方案。单因素敏感性分析以及概率敏感性分析结果均验证了模型结果的稳健性。

经文献检索发现,已有 1 篇关于依达拉奉和依达拉奉右莰醇经济学评价的研究<sup>[7]</sup>,该研究同样使用了 TASTE 试验数据,以 mRS 评分作为各状态划分标准,构建决策树模型和 Markov 模型进行分析,但其研究成本参数为 2010 年的数据,而本研究使用了 2020 年真实世界成本数据构建决策树模型,参照 Luengo-Fernandez 等<sup>[12]</sup>研究,根据治疗前后 NIHSS 评分变化可直接根据公式预测短期或长期健康效用值,虽未构建 Markov 模型,但仍然可以预测 5 年后的健康效用变化情况。两项研究结果一致,均证明相较于依达拉奉,依达拉奉右莰醇是治疗 AIS 的更具经济性的治疗方案。

本研究存在一些不足:①效用值是通过已有研究公式及 NIHSS 评分计算,不是真实效用结果的呈现;②观察依达拉奉右莰醇治疗 14 d 后对 AIS 患者短期及长期健康效用的影响,因此成本仅纳入治疗 14 d 的医疗成本,在长期研究中,2 组不同 NIHSS 评分状态下的患者仍需继续抗血小板、降压和降糖等基础治疗,若将 14 d 后的基础治疗成本纳入,2 组治疗成本差异将随时间而减少,依达拉奉右莰醇的经济性将更加凸显;③纳入的样本量有限,且是依达拉奉右莰醇 III 期临床试验数据,因此获得的数据不够完整。后续可以设计一项真实世界研究,以获取更加全面的数据进行药物经济学分析。

综上,对于 AIS 患者,依达拉奉右莰醇相较于依达拉奉是更有效性、经济性的治疗方案。

## 参考文献

- 1 中国脑卒中防治报告编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J].中国脑血管病杂志,2020,17(5):272-281. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.05.008.
- 2 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- 3 Kobayashi S, Fukuma S, Ikenoue T, et al. Effect of edaravone on neurological symptoms in real-world patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2019, 50(7): 1805-1811. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024351.
- 4 Liu R, Zhang L, Lan X, et al. Protection by borneol on cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reperfusion: involvement of anti-oxidation and anti-inflammation through nuclear transcription factor KappaB signaling pathway[J]. Neuroscience, 2011, 176: 408-419. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.029.
- 5 Xu J, Wang Y, Wang A, et al. Safety and efficacy of compound edaravone versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial[J]. Stroke Vasc Neurol, 2019, 4(3): 109-114. DOI: 10.1136/svn-2018-000221.
- 6 Xu J, Wang A, Meng X, et al. Edaravone dexborneol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind, comparative trial[J]. Stroke, 2021, 52(3): 772-780. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031197.
- 7 Shi F, He Z, Wang L, et al. Cost-effectiveness of edaravone dexborneol versus edaravone for the treatment of acute ischemic stroke in China: based on the TASTE study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:938239. DOI: 10.3389/fphar.2022.938239.
- 8 Pan Y, Zhang L, Li Z, et al. Cost-effectiveness of a multifaceted quality improvement intervention for acute ischemic stroke in China[J]. Stroke, 2020, 51(4): 1265-1271. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027980.
- 9 赵昕锐,田磊.丁苯酞注射液对比注射用尤瑞克林治疗中度急性缺血性脑卒中的成本效用分析[J].中国新药杂志,2022,31(6):602-608. [Zhao XR, Tian L. Cost effectiveness analysis of butylphthalide and sodium chloride injection versus human urinary kallidinogenase

- for the treatment of moderate acute ischemic stroke[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2022, 31(6): 602–608.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2022.06.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2022.06.013).
- 10 药智网. 药智数据 – 药品中标信息查询 [DB/OL]. (2021-08-10) [2021-06-03]. <https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao>.
  - 11 国家卫生健康委员会, 编著. 中国卫生健康统计年鉴 2020[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2020: 1–347.
  - 12 Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, et al. Quality of life after TIA and stroke: ten-year results of the Oxford Vascular Study[J]. Neurology, 2013, 81(18): 1588–1595. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3182a9f45f](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9f45f).
  - 13 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. [Guan X, Zhang Y, Li HC. Cost-utility analysis of human urinary kallidinogenase versus 3-N-butylphthalide for patients with mild or moderate acute ischemic stroke[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2020, 29(6): 715–720.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2020.06.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2020.06.019).
  - 14 刘国恩, 主编. 中国药物经济学评价指南 2020[M]. 中国市场出版社, 2020: 41–47.
  - 15 国家统计局. 中华人民共和国 2022 年国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. (2023-02-28) [2023-05-01]. [https://www.gov.cn/xinwen/2023-02/28/content\\_5743623.htm](https://www.gov.cn/xinwen/2023-02/28/content_5743623.htm).
  - 16 万小敏, 谭重庆, 曾小慧, 等. 药物经济学评价概率敏感度分析中关联参数的参数分布 [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(3): 177–179. [Wan XM, Tan CQ, Zeng XH, et al. Distribution of correlating parameters in probabilistic sensitivity analysis of pharmacoeconomics[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2018, 37(3): 177–179.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2018.03.013](https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2018.03.013).
  - 17 刘瑞哲, 邱凯锋, 江燕清, 等. 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗与索拉非尼一线治疗不可切除肝细胞癌的药物经济学评价 [J]. 中国药师, 2022, 25(5): 825–831. [Liu RZ, Qiu KF, Jiang YQ, et al. Economic evaluation of atezolizunab plus bevacizumab versus sorafenib in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. China Pharmacist, 2022, 25(5): 825–831. DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.05.013](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.05.013).
  - 18 Martin RH, Yeatts SD, Hill MD, et al. ALIAS (albumin in acute ischemic stroke) trials: analysis of the combined data from parts 1 and 2[J]. Stroke, 2016, 47(9): 2355–2359. DOI: [10.1161/STROKEAHA.116.012825](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012825).
  - 19 Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(3): 217–226. DOI: [10.1016/S1474-4422\(16\)30357-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30357-X).
  - 20 Hill MD, Goyal M, Menon BK, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2020, 395(10227): 878–887. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30258-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30258-0).
  - 21 Lapchak PA. A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: is edaravone an effective neuroprotective therapy?[J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(10): 1753–1763. DOI: [10.1517/14656566.2010.493558](https://doi.org/10.1517/14656566.2010.493558).
  - 22 Xu L, Gao Y, Hu M, et al. Edaravone dextro-neo protects cerebral ischemia reperfusion injury through activating Nrf2/HO-1 signaling pathway in mice[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2022, 36(5): 790–800. DOI: [10.1111/fcp.12782](https://doi.org/10.1111/fcp.12782).

收稿日期: 2023 年 05 月 10 日 修回日期: 2023 年 10 月 16 日  
 本文编辑: 杨 燕 周璐敏