

化学药品 1 类

脑卒中治疗药泰瑞拉奉项目简介

中国专利

(ZL200910129816.3; ZL202110294050.5)

“十二五”国家“重大新药创制”科技重大专项资金自助项目
(项目编号 2011ZX09102-003-02)

临床研究批件

(原料 CXHL1600251; 制剂 CXHL1600252)



南京中瑞药业有限公司

2026 年 1 月

脑卒中治疗新药泰瑞拉奉简介

一、立题目的与依据

1、基本情况

通用名称：泰瑞拉奉

英文名称：Teruravone

研究代号：TR

汉语拼音：Tairuilafeng

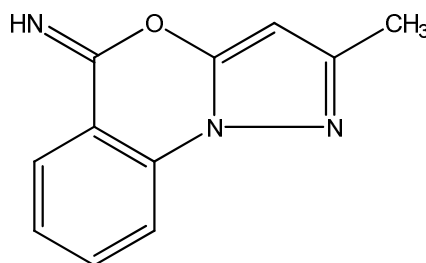
研究进展：I 临床研究（完成）

中文化学名：2-甲基-5H-苯并[d]吡唑[5,1-b][1,3]噁嗪-5-亚胺

英文化学名：2-methyl-5H-benzo[d]pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin- 5-imine

化学文摘（CAS）号：1095589-70-0

化学结构式：



分子式：C₁₁H₉N₃O

分子量：199.21

理化性质：类白色至微黄色结晶性粉末，无臭，无味；在 0.1mol/L 氢氧化钠溶液中略溶，在甲醇中极微溶解，在水、二氯甲烷中几乎不溶；本品在高湿下几乎不引湿，在高温下几乎不失重；未发现有多晶型现象；不含结晶水或者结晶溶剂。

药理作用及作用机制：本品是一种脑神经保护剂，作用机制为清除氧自



由基，抑制脑细胞的氧化损伤。临床前研究提示，大鼠在脑缺血再灌注后静脉给予本品，呈剂量依赖性改善缺血再灌注引起的神经缺陷症状，减小脑梗死面积，抑制脂质过氧化，改善感觉运动功能、空间学习记忆障碍和脑组织病理学损伤。

剂型：注射用泰瑞拉奉（冻干）。

规格： 15mg； 60mg(待临床结果确定)。

适应症： 用于改善急性缺血性脑梗塞所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍。

注册分类及其依据： 泰瑞拉奉为新的化学结构实体，没有在国内外上市使用过。注册分类为化学药品 1 类。

知识产权： ZL 200910129816.3； **ZL202110294050.5。**

临床批件： **CXHL1600251； CXHL1600252。**

研究进展： 完成 I 期临床，进入 II 期临床。

2、立题背景

2.1、流行病学

急性脑卒中是临床多发病，具有较高的致死率、致残率，居所有疾病致残率首位，严重危害人类健康。脑卒中后遗症为不同程度的肢体功能障碍和语言障碍，脑卒中后往往合并一些并发症，如认知障碍、癫痫、抑郁等。因此，急性缺血性脑卒中严重影响患者的生活质量，给社会和家庭带来沉重负担。

据卫生部统计中心发布的人群监测资料显示，城市居民心脑血管病死亡率已上升至第一、二位，农村地区在二十世纪90年代初，心脑血管病死亡列第三位，90年代后期升至第二位。我国城市脑卒中的发病率、死亡率和患病

率分别为219/10万、116/10万和719/10万；农村地区分别为185/10万、142/10万和394/10万。据此估算全国每年新发脑卒中约200万人，每年死于脑血管病约150万人，存活的患者数(包括已痊愈者)600~700万，约四分之三不同程度地丧失劳动能力，其中重度致残者约占40%。预计脑血管病在我国还会继续上升，造成的危害也将日趋严重，有必要加大防治力度，以尽快降低卒中的发病率和死亡率。

脑卒中的发病类型分为出血性脑卒中和缺血性脑卒中(脑梗死)。出血性脑卒中分为脑出血和蛛网膜下隙出血；而缺血性脑卒中根据国际上TOAST分类，可分为心源性脑栓塞、动脉粥样硬化性脑梗死、小血管闭塞(包括无症状脑梗死)、其他病因引发的脑梗死、病因不明的脑梗死等。脑卒中各亚型的频率分布各地区差异较小，以缺血性卒中为主，约占60%-80%，脑出血和蛛网膜下腔出血死亡率高于脑梗死。在我国动脉粥样硬化性脑梗死在各型脑卒中中所占的比例最大，我国心源性脑栓塞占3%以下。

2.2、适应症的治疗现状和常用药物

脑卒中症状包括突然麻木或无力，特别是一侧肢体麻木、无力；突然意识混乱或言语不清、理解力障碍；突然出现一眼或双眼视力障碍；突然不能行走，头晕，平衡或协调丧失；无原因的突然严重头痛、呕吐、昏迷等全脑症状。

急性脑缺血发生后的8~10分钟之内，局部缺血组织中心区神经元就开始发生不可逆性坏死，周边形成半暗带。随时间的推延，坏死灶不断向外蔓延扩大，半暗带不断缩小，若及时应用溶栓治疗，迅速恢复血流的灌注，半暗带组织则可以逆转并恢复功能。此时应用溶栓治疗可以恢复血液的灌注。^[5]

另一项研究提示，脑梗死患者中40%病例出现血栓自溶现象，血栓自溶

的平均时间为18小时，即血栓形成后的18小时开始自溶。自溶后的病理性再灌注形成，钙离子超载，有过量NO、氧自由基生成，细胞内水肿、酸中毒以及凋亡基因激活，黏附分子和细胞因子异常表达，白细胞也参与了缺血 / 再灌注损伤诱发的炎性反应过程，这一系列的级联反应形成的瀑布效应加重了神经细胞的损伤。

氧自由基介导的自由基连锁反应是急性脑梗死神经损伤尤其是迟发神经元损伤的重要原因。自由基的产生途径包括：(1) 缺血后黄嘌呤氧化酶形成增加，在催化次黄嘌呤转变为黄嘌呤并进而转变为尿酸的过程中释放大量电子，并为分子氧所接受，产生超氧阴离子自由基，后者在钙离子的参与下形成更为活跃的羟氧自由基；(2) 中性粒细胞激活产生大量自由基；(3) 线粒体损伤导致细胞色素氧化酶系统功能紊乱，产生氧自由基；(4) 儿茶酚胺的自身氧化可产生氧自由基。

Coppieters等利用正电子发射型计算机断层显像技术(PET)研究显示，脑损伤后，脑代谢状况不良现象可持续14天之久，也就是说，失去溶栓机会的脑梗死患者，其局部缺血组织将遭受持续7~14天的代谢障碍和再灌注损伤。然而，在这种损伤的同时，维持足够的平均动脉压可使组织充分灌流，改善微循环并尽快消除再灌注损伤的毒性作用。上述研究结果为临床提供了卒中急性期神经保护性治疗14天的理论依据。

脑梗塞由于脑血供障碍，造成神经细胞功能丧失而引起的一系列神经系统功能障碍性疾病。对脑梗塞的治疗，迅速复流再通是脑梗塞急性期治疗成功的前提，而延长脑细胞耐受缺氧的时间和加强复流再通后复杂的病理生理过程中的生存能力，是治疗成功的基本保证。由于缺血性脑卒中后的病理生理改变极为复杂，有多种因素参与，除了脑缺血、缺氧对脑细胞造成损害，

更严重的损害来自于再灌注损伤，病灶区在恢复血流过程中，钙离子超载，大量NO和氧自由基以及脂质过氧化物的产生，细胞膜受损，级联反应形成的瀑布效应导致脑水肿、神经细胞死亡、梗塞面积增大以及神经症状的产生。

因此对脑缺血不能单纯强调血液再灌注，而必须尽早应用抗自由基药物，减轻脑梗死的缺血损伤，改善神经功能，故选择高效低毒药物及联合用药治疗是今后的发展方向。

根据中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010，目前已有多种可供选择的急性缺血性脑卒中治疗方法，对缺血性损伤病理生理机制中特定环节进行干预，近年研究热点为改善脑血循环的多种措施，溶栓治疗（如尿激酶、r-tPA等）、抗血小板聚集（如阿司匹林等）、抗凝治疗（如肝素等）、降纤、以及神经保护等多种药物。因此在有效治疗时间内应联合应用不同作用机制的药物，其中最主要的是与脑神经保护药物的联合。

溶栓治疗是目前最重要的恢复血流措施，重组组织纤溶酶原激活剂（r-TPA）和尿激酶（UK）是我国目前使用的主要溶栓药物，有效抢救半暗带的时间窗为4.5~6小时，并增加颅内出血风险；脑卒中后48h内口服抗血小板聚集药阿司匹林能显著降低病死或残疾率，减少复发，仅轻度增加颅内出血风险；由于脑梗死急性期血浆纤维蛋白酶原和血液黏滞度增高，蛇毒酶制剂可显著降低血浆纤维蛋白酶原，并可轻度溶栓，抑制血栓形成，因此对不适合溶栓并经严格筛选的脑梗死患者，特别是高纤维蛋白血症者，可选择降纤治疗，主要降纤药物有降纤酶（Defibrase）、安克洛酶（Ancrod）等。

中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010认为，针对急性缺血或再灌注后细胞损伤的神经保护药物可保护脑细胞，提高对缺血和缺氧的耐受性。其中依达拉奉为作为一种自由基清除剂能改善急性脑梗死的功能结局并安全，推荐

意见是 I 级推荐，B 级证据。

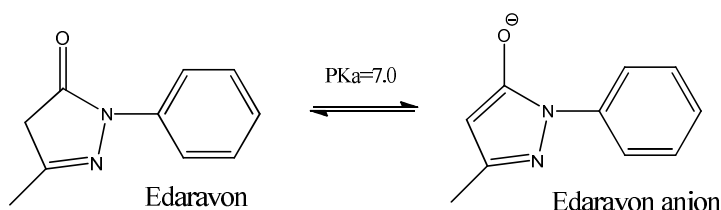
依达拉奉 (Edaravone, MCI-186)，化学名 3-甲基-1-苯基-吡唑啉-5-酮，是一种合成的氧自由基清除剂，于 2001 年在日本首次上市用于治疗急性脑梗塞。本品能抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活性，刺激前列环素的生成，减少炎症介质白细胞三烯生成，降低羟自由基浓度，缩小缺血半暗带发展成梗死的体积，并抑制迟发性神经元死亡。

在日本最新脑卒中治疗指南 2004 年“脑卒中治疗指导原则”中，依达拉奉作为唯一经大规模临床试验证实有效，并根据循证医学的证据被推荐用于急性脑梗塞的脑神经保护剂，为脑卒中的治疗提供一种有效治疗手段。

依达拉奉作为氧自由基清除剂，还用于肌肉萎缩性侧索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 治疗，原研厂家田边三菱制药公司正在进行该适应症的 III 期临床试验。

2.3、本品立题可行性分析

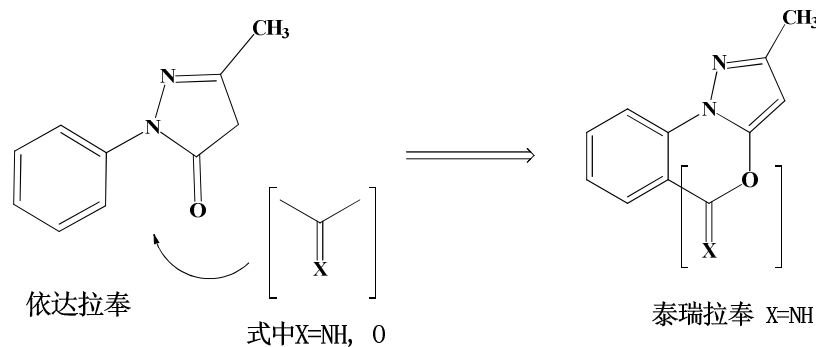
依达拉奉化学结构中吡唑酮环的羰基为烯醇异构结构，文献报导在偏碱溶液条件 (PH>7) 时为烯醇结构，易氧化降解。



此外，依达拉奉消除氧自由基能力较弱，目前临床上有效的脑神经保护剂品种极为有限。因此，有必要研究开发安全、高效的新型脑神经保护剂满足临床治疗的需要，为医生和患者临床治疗提供更多的选择。

分子骨架迁越 (Scaffold hopping) 是经典和有效的药物设计方法之一。

在依达拉奉结构中引入 C=NH、C=O 基团，形成具有噁嗪环结构的全新化合物，设计目的在于改变依达拉奉化学结构中烯醇异构结构，增加分子结构的稳定性，通过改变整个分子结构的电性分布，有可能提高新化合物消除氧自由基的能力，从而提高脑神经保护的临床疗效。



经化学合成和体内外药效筛选，发现新衍生物泰瑞拉奉（暂定名 *teruravone*，代号 TR），其化学名 2-甲基-5-亚胺-5H-苯并[d]吡唑[5,1-b][1,3]噁嗪。电子自旋共振(Electron Spin Resonance, ESR) 自旋捕捉技术进行体外实验发现，泰瑞拉奉具有显著清除羟氧和超氧自由基作用，消除羟氧自由基略弱于依达拉奉，消除超氧自由基能力明显优于依达拉奉，体内多个药效模型表明泰瑞拉奉能显著改善缺血脑损伤引起的神经缺陷症状，减小脑梗死面积，明显优于依达拉奉，具备进一步开发的价值。旨在研究开发具有消除氧自由基作用更强、安全性良好，具有较好临床应用特点的脑神经保护药，临床用于改善急性脑梗塞所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍。

3、本品的特点、开发依据和临床意义

急性脑卒中是临床多发病，具有较高的发病率、致死率和致残率，在有效治疗时间内应联合应用不同作用机制的药物，对缺血性损伤病理和生理机制中特定环节及时进行干预，改善急性脑梗死的功能结局，降低致死率和致残率。目前急性脑卒中治疗一项重要措施就是尽早应用脑神经保护药物，减

轻脑梗死的缺血损伤，改善神经功能。目前依达拉奉作为唯一经大规模临床试验证实有效，并根据循证医学的证据被推荐用于急性脑梗塞的脑神经保护剂。由于依达拉奉消除氧自由基能力较弱，临床上有效的脑神经保护剂品种极为有限。因此，有必要研究开发安全、高效的新型脑神经保护剂满足临床治疗的需要，为医生和患者临床治疗提供更多的选择。

基于先导化合物依达拉奉结构，分别对依达拉奉的苯环和吡唑环进行了结构改造和构效关系研究，并通过分子骨架迁越（scaffold hopping）药物设计方法，设计、合成系列具有噁嗪环结构的全新化合物，经体内外药效筛选发现了新衍生物泰瑞拉奉，具有显著清除羟氧和超氧自由基作用，体内多个药效模型也表明泰瑞拉奉能显著改善缺血脑损伤引起的神经缺陷症状，减小脑梗死面积，药效明显优于依达拉奉，具备进一步开发的價值。旨在研究开发具有消除氧自由基作用更强、安全性良好，具有较好临床应用特点的脑神经保护药，临床用于改善急性脑梗塞所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍。

二、泰瑞拉奉临床前研究主要结果

1、药学特点

泰瑞拉奉合成方法简单，工艺稳定，成本低廉，关键中间体质量标准控制严格，质量可控，三废少且易处理，适宜工业化生产；本品呈结晶态，晶型稳定，不含结晶水和结晶溶剂；影响因素试验、加速试验 6 个月及长期试验 36 个月考察结果显示本品稳定性良好。

注射用泰瑞拉奉助溶剂为精氨酸，赋形剂为甘露醇。本品影响因素试验、

加速试验 6 个月和长期稳定性 36 个月试验考察结果表明本品稳定性良好。

2、药理作用和作用机理特点

泰瑞拉奉作为脑神经保护药依达拉奉结构类似物，作用机理一致，为氧自由基清除剂。大鼠体内脑缺血模型证实，本品单次或者连续给药 14 天，起效剂量为 1.5 mg/kg，能显著改善脑缺血引起的神经缺陷症状，减小脑梗死面积，降低死亡率，显著改善感觉运动功能、空间学习记忆障碍和脑组织病理学损伤。本品和依达拉奉量效关系试验表明，本品 1.5、3.0、6.0 和 12.0 mg/kg 剂量组脑梗塞面积抑制率分别为 34.6%、44.9%、58.9%和 62.5%，依达拉奉同样剂量抑制率分别为 26.1%、35.6%、45.1%和 42.1%，本品药效强度明显优于依达拉奉。结合依达拉奉文献报导，对于 MCAO 脑缺血再灌注模型，依达拉奉 6 mg/kg 已达药效平台剂量，其对应的临床剂量（60 mg/日）也同样达到到疗效平台剂量（依达拉奉 II 期临床试验，每次 10mg、30mg 和 45mg，每天两次，连续 14 天，三个剂量的临床改善率分别为 47%、67%和 68%），其动物药效与临床疗效有良好的一致性。而本品 12 mg/kg 才接近药效平台剂量，因此本品具有提高临床疗效的空间。

2.1、局灶性缺血再灌注模型—量效关系试验

(1)、对神经缺陷症状的影响

泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响见表 1 和图 1。泰瑞拉奉 1.5 mg/kg 组 ($F_{5,69}=24.99$, $P<0.001$)，3.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=24.99$, $P<0.001$)，6.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=24.99$, $P<0.001$)，12.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=24.99$, $P<0.001$) 与模型组比较，神经缺陷症状均能显著减轻。0.75 mg/kg 组 ($F_{5,69}=24.99$, $P=0.070$) 与模型组比较无显著性差异。3.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=24.99$, $P=0.012$)，6.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=24.99$, $P<0.001$)，12.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=24.99$, $P<0.001$) 与 0.75 mg/kg

组比较有显著性差异。12.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=24.99$, $P=0.017$) 与 1.5 mg/kg 组比较有显著性差异。结果表明, 泰瑞拉奉能显著改善脑缺血再灌注引起的神经缺陷症状, 并呈显著的剂量依赖性。

表 1. 泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	神经缺陷症状评分
模型组	-	15	1	1	13	3.19±0.09
	0.75	15	2	1	12	2.50±0.16
	1.5	15	2	1	12	2.08±0.22 ^{***}
泰瑞拉奉组	3.0	15	2	0	13	1.65±0.14 ^{***#}
	6.0	15	2	0	13	1.38±0.14 ^{***###}
	12.0	15	2	1	12	1.25±0.13 ^{***###†}

均值±标准误。^{***} $P < 0.001$, 与模型组比较; [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.001$, 与 0.75 mg/kg 组比较; [†] $P < 0.05$, 与 1.5 mg/kg 组比较。

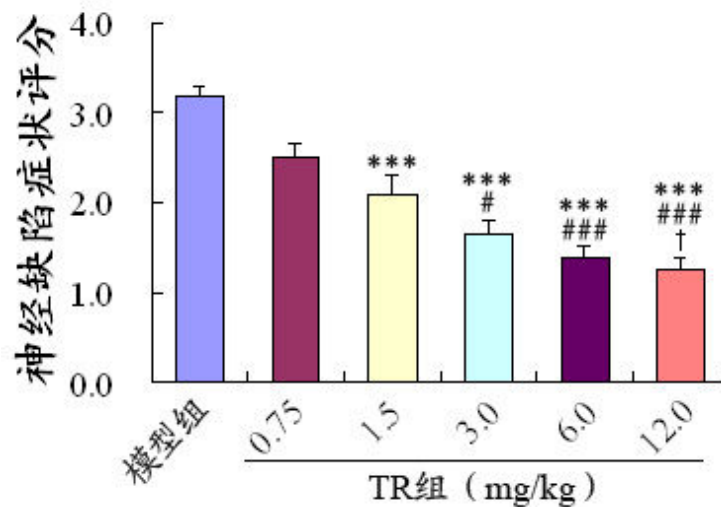


图 1. 泰瑞拉奉(TR)对神经缺陷症状的影响。均值±标准误。^{***} $P < 0.001$, 与模型组比较; [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.001$, 与 0.75 mg/kg 组比较; [†] $P < 0.05$, 与 1.5 mg/kg 组比较。

(2)、对脑梗死面积的影响

泰瑞拉奉对脑梗死面积的影响见表 2 和图 2。泰瑞拉奉 1.5 mg/kg 组 ($F_{5,69}=20.87$, $P=0.002$), 3.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=20.87$, $P<0.001$), 6.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=20.87$, $P<0.001$), 12.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=20.87$, $P<0.001$) 与模型组比

较均能显著性减小脑梗死面积。0.75 mg/kg 组 ($F_{5,69}=20.87$, $P=0.105$) 与模型组比较无显著性差异。6.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=20.87$, $P=0.001$), 12.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=20.87$, $P<0.001$) 与 0.75 mg/kg 组比较有显著性差异。12.0 mg/kg 组 ($F_{5,69}=20.87$, $P=0.023$) 与 1.5 mg/kg 组比较有显著性差异。结果表明, 泰瑞拉奉能显著减小脑缺血再灌注引起的脑梗死, 并呈显著的剂量依赖性。

表 2.泰瑞拉奉对脑梗死面积的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	脑梗死面积 (%)
模型组	-	15	1	1	13	41.9±1.74
	0.75	15	2	1	12	32.4±2.02
泰瑞拉奉组	1.5	15	2	1	12	27.4±2.42**
	3.0	15	2	0	13	23.1±2.69***
	6.0	15	2	0	13	17.2±2.12***##
	12.0	15	2	1	12	15.7±1.87***##†

均值±标准误。* $P<0.01$, *** $P<0.001$, 与模型组比较; ## $P<0.01$, ### $P<0.001$, 与 0.75 mg/kg 组比较; † $P<0.05$, 与 1.5 mg/kg 组比较。

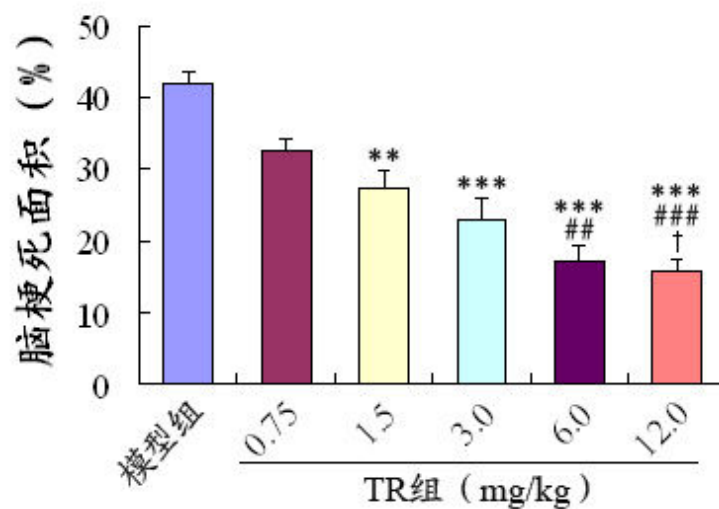


图 2.泰瑞拉奉(TR)对脑梗死面积的影响。均值±标准误。* $P<0.01$, *** $P<0.001$, 与模型组比较; ## $P<0.01$, ### $P<0.001$, 与 0.75 mg/kg 组比较; † $P<0.05$, 与 1.5 mg/kg 组比较。

(3)、药效强度比较试验

以脑梗死面积作为评价指标, 计算脑梗塞面积抑制率%。抑制率%= (模型组梗塞面积-给药组梗塞面积) /模型组梗塞面积×100%。比较泰瑞拉奉和依

达拉奉单独用药的药效强度见表 5 和图 5，泰瑞拉奉组与依达拉奉组比较有显著性差异 ($P=0.004$)。结果表明，缺血再灌注后分别给予泰瑞拉奉和依达拉奉治疗，泰瑞拉奉的药效强度显著优于依达拉奉。

表 3.不同效应水平两药单用的量效关系

组别	模型组 脑梗塞面积(%)	剂量 (mg/kg)	LOG (剂 量)	给药组 脑梗塞面积(%)	抑制率%
依达拉奉组	36.8	0.75	-0.12	32.7	11.1
		1.5	0.176	27.2	26.1
		3.0	0.477	23.7	35.6
		6.0	0.778	20.2	45.1
		12.0	1.079	21.3	42.1
泰瑞拉奉组 **	41.9	0.75	-0.12	32.4	22.7
		1.5	0.176	27.4	34.6
		3.0	0.477	23.1	44.9
		6.0	0.778	17.2	58.9
		12.0	1.079	15.7	62.5

** $P < 0.01$ ，与依达拉奉组比较。

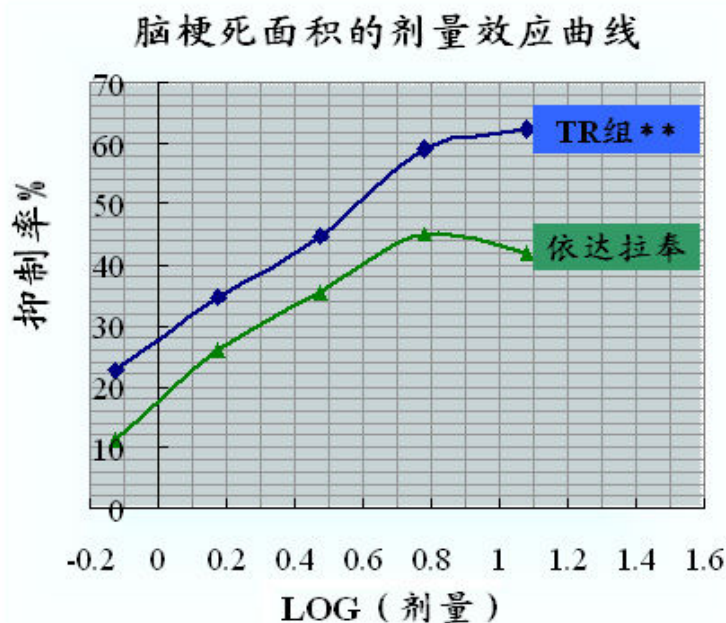


图 3. 依达拉奉，泰瑞拉奉(TR)两药单用的脑梗死面积的剂量效应图。

** $P < 0.01$ ，与依达拉奉组比较。

量效关系试验结果表明，在试验涉及的有效范围内，通过对依达拉奉和

泰瑞拉奉的量效关系分析，泰瑞拉奉的药效显著优于依达拉奉。

2.2、脑缺血再灌注模型—治疗时间窗试验

A、多次给药治疗时间窗试验

(1)、对神经缺陷症状的影响

神经缺陷症状严重程度的评分见表 1 和图 1，模型组与假手术组比较有显著性差异 ($F_{5,48}=19.06$, $P<0.001$)。2 小时开始给药组 ($F_{5,48}=19.06$, $P<0.001$)、4 小时开始给药组 ($F_{5,48}=19.06$, $P=0.019$) 和依达拉奉组 ($F_{5,48}=19.06$, $P=0.014$) 与模型组比较，神经缺陷症状均能显著减轻。8 小时开始给药组与模型组比较无显著性差异 ($F_{5,48}=19.06$, $P=0.294$)。结果表明，脑缺血再灌注后 4 小时内开始给予泰瑞拉奉治疗，能显著改善神经缺陷症状。

表 1.泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	神经缺陷症状评分
模型组	-	12	2	1	9	3.1 ± 0.18 ^{***}
假手术组	-	9	0	0	9	0.0 ± 0.00
依达拉奉组	3.0	11	2	0	9	1.8 ± 0.26 ^{***#}
泰瑞拉奉	2 小时组	3.0	2	0	10	1.3 ± 0.25 ^{*###}
	4 小时组	3.0	1	1	10	1.8 ± 0.18 ^{***#}
	8 小时组	3.0	12	5	7	2.2 ± 0.43 ^{***}

均值±标准误。* $P<0.05$, *** $P<0.001$, 与假手术比较; # $P<0.05$, ### $P<0.001$, 与模型组比较。

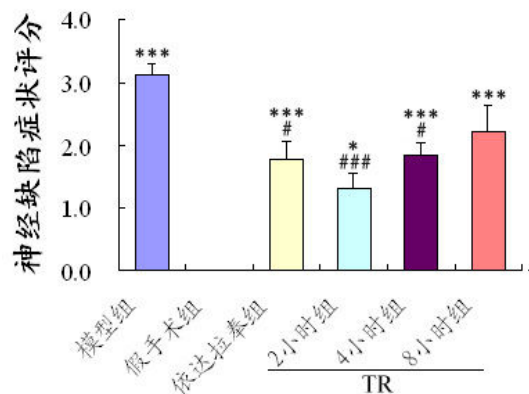


图 1 泰瑞拉奉(TR)对神经缺陷症状的影响。均值±标准误。* $P<0.05$,

*** $P < 0.001$ ，与假手术比较；# $P < 0.05$ ，### $P < 0.001$ ，与模型组比较。

(2)、对脑梗死面积的影响

各组脑梗死面积见表 2 和图 2，模型组与假手术组比较有显著性差异 ($F_{5,48}=12.41$ ， $P < 0.001$)。2 小时开始给药组与模型组比较有显著性差异 ($F_{5,48}=12.41$ ， $P=0.001$)。4 小时开始给药组 ($F_{5,48}=12.41$ ， $P=0.215$)、8 小时开始给药组 ($F_{5,48}=12.41$ ， $P=0.493$) 和依达拉奉组 ($F_{5,48}=12.41$ ， $P=0.058$) 与模型组比较，组间脑梗死面积均无显著性差异。结果表明，脑缺血再灌注后 2 小时内开始给予泰瑞拉奉治疗，能显著缩小梗死面积。

表 2.泰瑞拉奉对脑梗死面积的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	脑梗死面积 (%)
模型组	-	12	2	1	9	36.7 ± 3.79 ^{***}
假手术组	-	9	0	0	9	0.0 ± 0.00
依达拉奉组	3.0	11	2	0	9	19.8 ± 3.42 [*]
泰瑞 拉奉	2 小时组	12	2	0	10	13.0 ± 3.80 ^{##}
	4 小时组	12	1	1	10	23.4 ± 4.06 ^{**}
	8 小时组	12	5	0	7	25.4 ± 4.52 ^{**}

均值±标准误。* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，与假手术比较；## $P < 0.01$ ，与模型组比较。

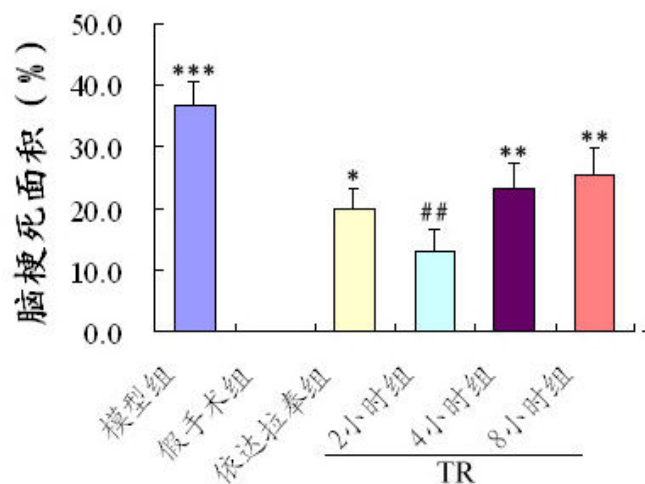


图 2 泰瑞拉奉(TR)对脑梗死面积的影响。均值±标准误。* $P < 0.05$ ，

** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，与假手术比较；## $P < 0.01$ ，与模型组比较。

(3)、对脑损伤的影响

各组脑损伤见表 3 和图 3，模型组与假手术组比较有显著性差异 ($F_{5,48}=14.89$, $P<0.001$)。2 小时开始给药组与模型组比较有显著性差异 ($F_{5,48}=14.89$, $P=0.002$)。4 小时开始给药组 ($F_{5,48}=14.89$, $P=0.530$)、8 小时开始给药组 ($F_{5,48}=14.89$, $P=0.677$) 和依达拉奉组 ($F_{5,48}=14.89$, $P=0.325$) 与模型组比较，脑损伤程度均无显著性差异。结果表明，脑缺血再灌注后 2 小时内开始给予泰瑞拉奉治疗，能显著减轻脑损伤。

表 3.泰瑞拉奉对脑损伤的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	脑损伤 (%)
模型组	-	12	2	1	9	46.0 ± 3.40 ^{***}
假手术组	-	9	0	0	9	0.6 ± 1.13
依达拉奉组	3.0	11	2	0	9	31.8 ± 4.54 ^{***}
泰瑞拉奉	2 小时组	12	2	0	10	19.3 ± 4.58 ^{##}
	4 小时组	12	1	1	10	34.4 ± 4.15 ^{***}
	8 小时组	12	5	0	7	35.0 ± 5.84 ^{***}

均值±标准误。^{***} $P < 0.001$ ，与假手术比较；^{##} $P < 0.01$ ，与模型组比较。

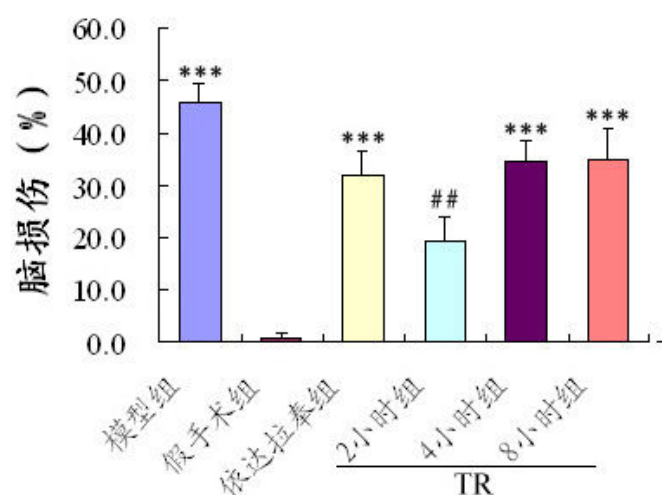


图 3 泰瑞拉奉(TR)对脑损伤的影响。均值±标准误。^{***} $P < 0.001$ ，与假手术比较；^{##} $P < 0.01$ ，与模型组比较。

B、单次给药治疗时间窗试验

(1)、对神经缺陷症状的影响

神经缺陷症状严重程度的评分见表 1 和图 1，模型组与假手术组比较有显著性差异 ($F_{5,46}=13.23$, $P<0.001$)。2 小时开始给药组与模型组比较有显著性差异 ($F_{5,46}=13.23$, $P=0.043$)。4 小时开始给药组 ($F_{5,46}=13.23$, $P=0.880$)、8 小时开始给药组 ($F_{5,46}=13.23$, $P=0.769$) 和依达拉奉组 ($F_{5,46}=13.23$, $P=0.806$) 与模型组比较，神经缺陷症状均无显著性差异。结果表明，脑缺血再灌注后 2 小时单次给予泰瑞拉奉治疗，能显著改善神经缺陷症状。

表 1.泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	神经缺陷症状评分
模型组	-	11	3	0	8	$2.5 \pm 0.19^{***}$
假手术组	-	7	0	0	7	0.0 ± 0.00
依达拉奉组	3.0	11	2	1	8	$2.0 \pm 0.27^{***}$
泰瑞 拉奉						
2 小时组	3.0	11	0	0	11	$1.4 \pm 0.22^{**\#}$
4 小时组	3.0	12	2	2	8	$2.1 \pm 0.30^{***}$
8 小时组	3.0	12	1	1	10	$2.0 \pm 0.20^{***}$

均值±标准误。** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，与假手术比较；# $P < 0.05$ ，与模型组比较。

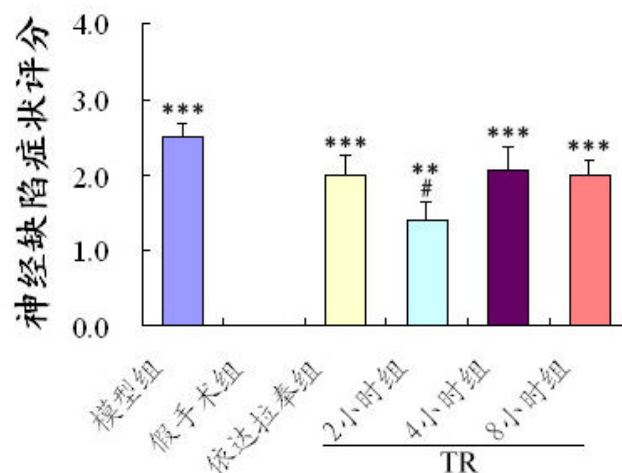


图 1 泰瑞拉奉(TR)对神经缺陷症状的影响。均值±标准误。** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ，与假手术比较；# $P < 0.05$ ，与模型组比较。

(2)、对脑梗死面积的影响

各组脑梗死面积见表 2 和图 2，模型组与假手术组比较有显著性差异 ($F_{5,46}=10.19$, $P<0.001$)。2 小时开始给药组与模型组比较有显著性差异 ($F_{5,46}=10.19$, $P=0.007$)。4 小时开始给药组 ($F_{5,46}=10.19$, $P=0.978$)、8 小时开始给药组 ($F_{5,46}=10.19$, $P=0.944$) 和依达拉奉组 ($F_{5,46}=10.19$, $P=0.704$) 与模型组比较，梗死面积均无显著性差异。结果表明，脑缺血再灌注后 2 小时单次给予泰瑞拉奉治疗，能显著缩小脑梗死面积。

表 2.泰瑞拉奉对脑梗死面积的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	脑梗死面积 (%)
模型组	-	11	3	0	8	32.3 ± 2.54 ^{***}
假手术组	-	7	0	0	7	0.0 ± 0.00
依达拉奉组	3.0	11	2	1	8	23.0 ± 4.97 [*]
泰瑞 拉奉	2 小时组	11	0	0	11	10.8 ± 2.24 ^{##}
	4 小时组	12	2	2	8	27.6 ± 6.05 ^{**}
	8 小时组	12	1	1	10	26.7 ± 3.37 ^{**}

均值±标准误。^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$, ^{***} $P<0.001$, 与假手术比较; ^{##} $P<0.01$, 与模型组比较。

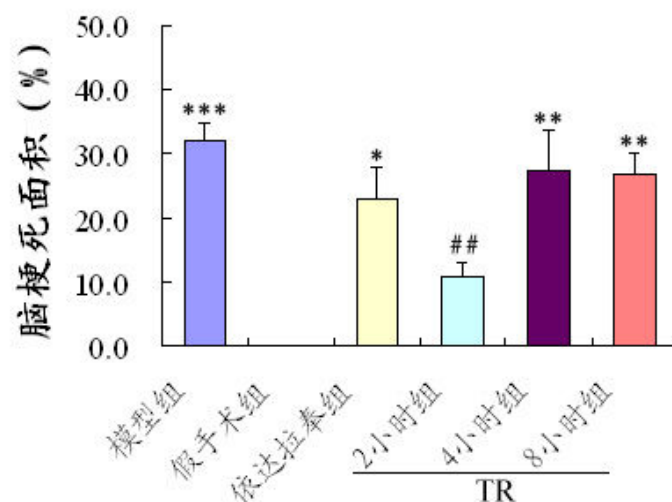


图 2 泰瑞拉奉对脑梗死面积的影响。均值±标准误。^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$, ^{***} $P<0.001$, 与假手术比较; ^{##} $P<0.01$, 与模型组比较。

(3)、对脑损伤的影响

各组脑损伤见表 3 和图 3，模型组与假手术组比较有显著性差异 ($F_{5,46}=12.03$, $P<0.001$)。2 小时开始给药组与模型组比较有显著性差异 ($F_{5,46}=12.03$, $P=0.016$)。4 小时开始给药组 ($F_{5,46}=12.03$, $P=0.748$)、8 小时开始给药组 ($F_{5,46}=12.03$, $P=0.986$) 和依达拉奉组 ($F_{5,46}=12.03$, $P=0.704$) 与模型组比较，脑损伤程度均无显著性差异。结果表明，脑缺血再灌注后 2 小时单次给予泰瑞拉奉治疗，能显著减轻脑损伤程度。

表 3.泰瑞拉奉对脑损伤的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	脑损伤 (%)
模型组	-	11	3	0	8	44.2 ± 3.07 ^{***}
假手术组	-	7	0	0	7	0.8 ± 0.84
依达拉奉组	3.0	11	2	1	8	33.3 ± 5.74 ^{**}
泰瑞 拉奉	2 小时组	11	0	0	11	21.0 ± 3.82 [#]
	4 小时组	12	2	2	8	33.8 ± 6.27 ^{**}
	8 小时组	12	1	1	10	39.4 ± 3.48 ^{***}

均值±标准误。^{**} $P<0.01$, ^{***} $P<0.001$, 与假手术比较; [#] $P<0.05$, 与模型组比较。

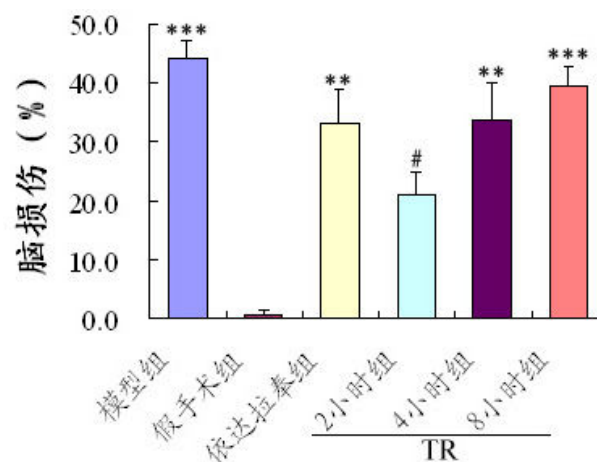


图 3 泰瑞拉奉对脑损伤的影响。均值±标准误。均值±标准误。^{**} $P<0.01$, ^{***} $P<0.001$, 与假手术比较; [#] $P<0.05$, 与模型组比较。

2.3、局灶性永久缺血模型药效学试验

(1)、泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响

神经缺陷症状严重程度的评分见表 1 和图 1，模型组与假手术组比较有显著性差异 ($F_{5,54}=72.17$, $P<0.001$)。依达拉奉组 ($F_{5,54}=72.17$, $P<0.001$)，泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{5,54}=72.17$, $P<0.001$)，泰瑞拉奉中剂量组 ($F_{5,54}=72.17$, $P<0.001$)，泰瑞拉奉低剂量组 ($F_{5,54}=72.17$, $P<0.001$) 与模型组比较，均能显著性改善神经缺陷症状。结果表明，于大脑中动脉阻塞 2 小时后开始治疗，泰瑞拉奉高、中、低剂量组均能显著改善永久性缺血脑损伤引起的神经缺陷症状，且呈一定的剂量依赖性。

表 1.泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	神经缺陷症状评分
模型组	-	13	1	2	10	3.0±0.05 ^{***}
假手术组	-	10	0	0	10	0.0±0.00
依达拉奉组	6.0	13	1	2	10	2.0±0.13 ^{***###}
泰瑞拉奉	高剂量组	12.0	2	1	10	1.7±0.13 ^{***###}
	中剂量组	6.0	1	2	10	1.7±0.13 ^{***###}
	低剂量组	3.0	13	2	1	2.2±0.17 ^{***###}

均值±标准误。^{***} $P < 0.001$ ，与假手术组比较；^{###} $P < 0.001$ ，与模型组比较。

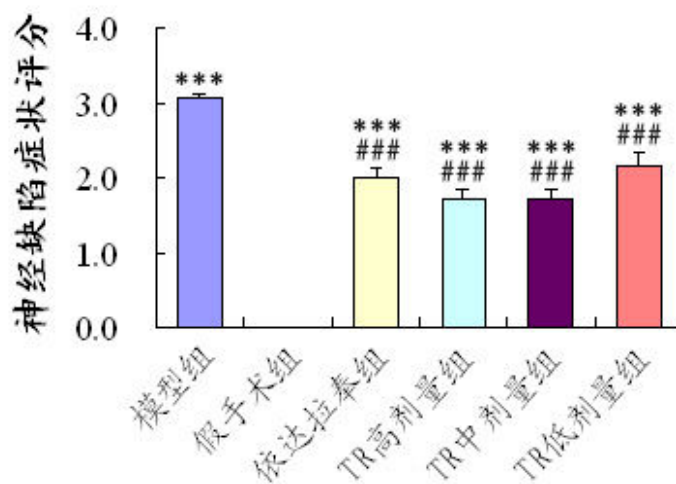


图 1. 泰瑞拉奉(TR)对神经缺陷症状的影响。^{***} $P < 0.001$ ，与假手术组比较；^{###} $P < 0.001$ ，与模型组比较。

(2)、泰瑞拉奉对脑梗死面积的影响

各组脑梗死面积见表 2 和图 2，模型组与假手术组比较有显著性差异

($F_{5,54}=378.11$, $P<0.001$)。依达拉奉组 ($F_{5,54}=378.11$, $P<0.001$)，泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{5,54}=378.11$, $P<0.001$)，泰瑞拉奉中剂量组 ($F_{5,54}=378.11$, $P<0.001$)，泰瑞拉奉低剂量组 ($F_{5,54}=378.11$, $P<0.001$) 与模型组比较，均能显著性减小脑梗死面积。结果表明，于大脑中动脉阻塞 2 小时后开始治疗，泰瑞拉奉高、中、低剂量组均能显著减小永久性缺血脑损伤引起的脑梗死，且呈一定的剂量依赖性。

表 2.泰瑞拉奉对脑梗死面积的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	脑梗死面积 (%)
模型组	-	13	1	2	10	58.8±0.89 ^{***}
假手术组	-	10	0	0	10	0.0±0.00
依达拉奉组	6.0	13	1	2	10	44.9±1.12 ^{***###}
泰瑞拉奉	高剂量组	12.0	2	1	10	40.1±1.40 ^{***###}
	中剂量组	6.0	1	2	10	40.5±0.90 ^{***###}
	低剂量组	3.0	2	1	10	45.1±1.23 ^{***###}

均值±标准误。^{***} $P<0.001$ ，与假手术组比较；^{###} $P<0.001$ ，与模型组比较。

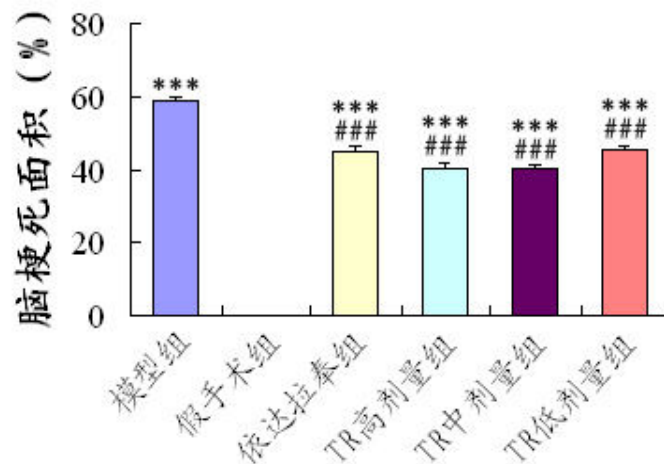


图 2. 泰瑞拉奉(TR)对脑梗死面积的影响。^{***} $P<0.001$ ，与假手术组比较；

^{###} $P<0.001$ ，与模型组比较。

2.4、全脑缺血模型药效学试验

(1)、对学习记忆的影响

对 Morris 水迷宫—隐蔽平台试验中逃避潜伏期的影响见表 1 和图 1，模型组与假手术组比较逃避潜伏期有显著延长 ($F_{5,203}=22.73$, $P<0.001$)。泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{5,203}=22.73$, $P<0.001$)、中剂量组 ($F_{5,203}=22.73$, $P<0.001$) 和依达拉奉组 ($F_{5,203}=22.73$, $P<0.001$) 与模型组比较逃避潜伏期均显著缩短。泰瑞拉奉低剂量组与模型组比较无统计学差异 ($F_{5,203}=22.73$, $P=0.120$)。泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{5,203}=22.73$, $P<0.001$) 和中剂量组 ($F_{5,203}=22.73$, $P=0.030$) 与低剂量组比较逃避潜伏期均显著缩短。

对 Morris 水迷宫—空间探索试验中目标象限时间%的影响见表 2 和图 2，模型组与假手术组比较目标象限时间显著减少 ($F_{5,47}=3.23$, $P=0.038$)。泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{5,47}=3.23$, $P=0.471$)、中剂量组 ($F_{5,47}=3.23$, $P=0.074$)、低剂量组 ($F_{5,47}=3.23$, $P=0.522$) 和依达拉奉组 ($F_{5,47}=3.23$, $P=0.195$) 与模型组比较，目标象限时间%虽有所增加，但无统计学显著性。

上述结果表明，全脑缺血损伤严重影响动物的空间学习记忆能力，给予泰瑞拉奉短期治疗后，呈显著的剂量依赖性改善全脑缺血损伤导致的空间记忆障碍。

表 1、泰瑞拉奉对 Morris 水迷宫—隐蔽平台试验逃避潜伏期的影响

组 别	逃避潜伏期 (s)			
	1d	2d	3d	4d
模型组 ^{***} n=9	51.4 ± 3.46	46.8 ± 3.71	34.9 ± 3.56	27.9 ± 3.93
假手术组 n=10	36.7 ± 2.62	21.5 ± 3.18	16.4 ± 3.25	15.4 ± 2.46
依达拉奉组 ^{***###} n=10	43.4 ± 3.15	30.6 ± 2.99	29.2 ± 2.55	20.6 ± 3.25
高剂量组 ^{###†††} n=9	38.2 ± 2.26	26.0 ± 2.90	22.4 ± 4.67	19.6 ± 3.80
泰瑞 拉奉 中剂量组 ^{***###†} n=10	39.7 ± 2.28	32.2 ± 4.15	27.8±2.38	22.0 ± 2.31
低剂量组 ^{***} n=9	50.2 ± 2.91	39.2 ± 6.42	28.7±8.11	26.3 ± 6.18

均值±标准误。** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与假手术组比较; ### $P < 0.001$, 与模型组比较; † $P < 0.05$, †† $P < 0.001$, 与低剂量组比较。

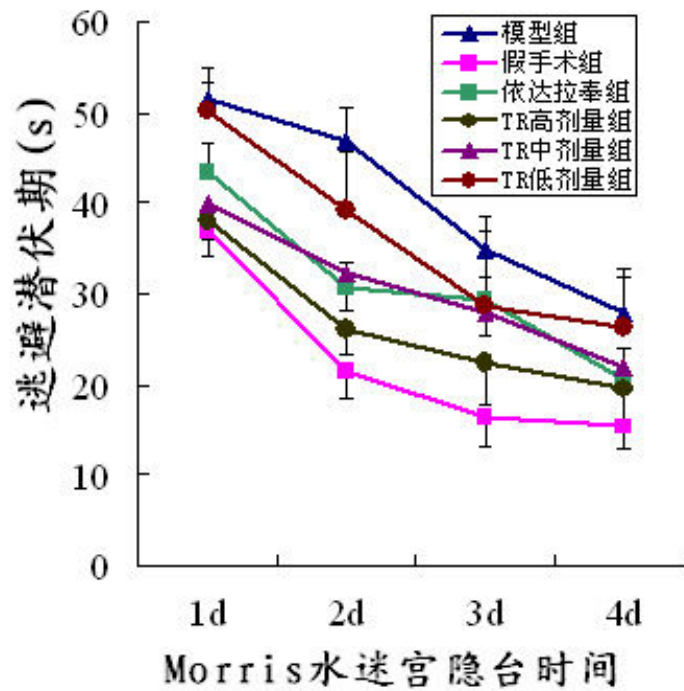


图 1. 泰瑞拉奉(TR)对 Morris 水迷宫—隐蔽平台试验逃避潜伏期的影响。

表 2、泰瑞拉奉对 Morris 水迷宫—空间探索试验原站台象限时间%的影响

组别	模型组 n=9	假手术组 n=10	依达拉奉组 n=10	泰瑞拉奉		
				高剂量组 n=9	中剂量组 n=10	低剂量组 n=9
原站台象 限时间%	22±2.5*	37±2.5	33±3.3	31±3.7	35±3.0	31±2.7

均值±标准误。* $P < 0.05$, 与假手术组比较。

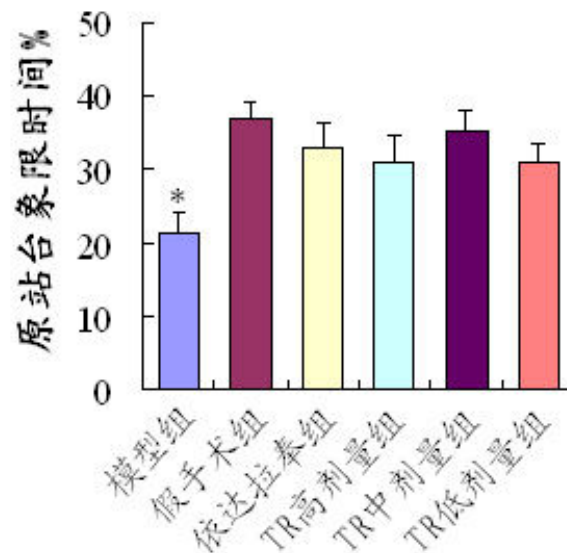


图 2.泰瑞拉奉(TR)对 Morris 水迷宫—空间探索试验原站台象限时间%的影响。均值±标准误。* $P < 0.05$ ，与假手术组比较。

2.5、模拟临床药效学试验

(1)、对神经缺陷症状的影响

神经缺陷症状严重程度的评分见表 1 和图 1，模型组与假手术组比较有显著性差异 ($F_{3,24}=55.57$, $P < 0.001$)。依达拉奉组 ($F_{3,24}=55.57$, $P < 0.001$)，泰瑞拉奉组 ($F_{3,24}=55.57$, $P < 0.001$) 与模型组比较，均能显著性改善神经缺陷症状。结果表明，于脑缺血再灌注损伤后立即单次静脉给予药物治疗，泰瑞拉奉能显著改善缺血再灌注引起的神经缺陷症状。

表 1.泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	神经缺陷症状评分
模型组	-	9	0	2	7	$2.9 \pm 0.07^{***}$
假手术组	-	6	0	0	6	0.0 ± 0.00
依达拉奉组	6.0	9	1	1	7	$1.8 \pm 0.26^{***###}$
泰瑞拉奉组	6.0	9	1	0	8	$1.3 \pm 0.13^{***###}$

均值±标准误。*** $P < 0.001$ ，与假手术组比较；### $P < 0.001$ ，与模型组比较。

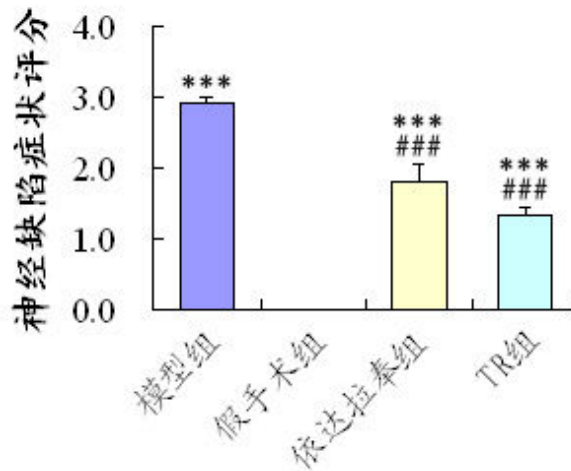


图 1.泰瑞拉奉(TR)对神经缺陷症状的影响。均值±标准误。*** $P < 0.001$ ，与假手术组比较；### $P < 0.001$ ，与模型组比较。

(2)、对脑梗死面积的影响

各组脑梗死面积见表 2 和图 2，模型组与假手术组比较有显著性差异 ($F_{3,24}=57.84$, $P < 0.001$)。依达拉奉组 ($F_{3,24}=57.84$, $P = 0.001$)，泰瑞拉奉组 ($F_{3,24}=57.84$, $P < 0.001$) 与模型组比较，均能显著性减小脑梗死面积。结果表明，脑缺血再灌注损伤后立即单次静脉给予药物治疗，泰瑞拉奉能显著减小缺血再灌注引起的脑梗死。

表 2.泰瑞拉奉对脑梗死面积的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	脑梗死面积 (%)
模型组	-	9	0	2	7	44.5 ± 2.61***
假手术组	-	6	0	0	6	0.0 ± 0.00
依达拉奉组	6.0	9	1	1	7	29.0 ± 2.46***##
泰瑞拉奉组	6.0	9	1	0	8	24.2 ± 2.51***###

均值±标准误。*** $P < 0.001$ ，与假手术组比较；## $P < 0.01$ ，### $P < 0.001$ ，与模型组比较。

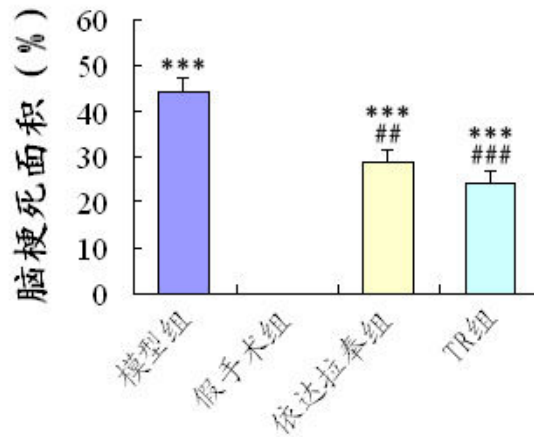


图 2.泰瑞拉奉(TR)对脑梗死面积的影响。均值±标准误。*** $P < 0.001$ ，与假手术组比较；## $P < 0.01$ ，### $P < 0.001$ ，与模型组比较。

2.6、远期药效学

(1)、对神经缺陷症状的影响

对神经缺陷症状的影响见表 1 和图 1，模型组 ($F_{1,203}=1594.2$, $P < 0.001$) 与假手术组比较有显著性差异。依达拉奉组 ($F_{1,203}=91.6$, $P < 0.001$)，泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{1,203}=489.4$, $P < 0.001$)，泰瑞拉奉中剂量组 ($F_{1,203}=261.5$, $P < 0.001$)，泰瑞拉奉低剂量组 ($F_{1,203}=71.9$, $P < 0.001$) 与模型组比较，神经缺陷症状均能显著减轻。泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{1,203}=153.5$, $P < 0.001$)，泰瑞拉奉中剂量组 ($F_{1,203}=47.4$, $P < 0.001$) 与低剂量组比较有显著差异。泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{1,203}=161.7$, $P < 0.001$)，泰瑞拉奉中剂量组 ($F_{1,203}=46.3$, $P < 0.001$)，与依达拉奉组比较有显著性差异。泰瑞拉奉低剂量组 ($F_{1,203}=0.27$, $P = 0.60$) 与依达拉奉组比较无明显差异。结果表明，脑缺血损伤后导致显著的神经功能缺陷；给予药物长期治疗后，泰瑞拉奉呈依赖性改善神经缺陷症状，并且优于阳性对照药依达拉奉。

表 1.泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响

组别	n	改良神经缺陷症状评分			
		14d	21d	28d	35d
模型组***	n=8	12.8 ± 0.59	10.9 ± 0.44	10.5 ± 0.27	10.5 ± 0.27

假手术组	n=10	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00
依达拉奉组	n=9	9.2 ± 0.46	8.7 ± 0.24	7.8 ± 0.40	8.0 ± 0.33
高剂量组	n=10	6.0 ± 0.52	5.1 ± 0.64	4.7 ± 0.63	4.1 ± 0.59
泰瑞拉	n=9	7.9 ± 0.31	6.3 ± 0.33	5.8 ± 0.40	6.1 ± 0.39
中剂量组	n=7	9.6 ± 0.37	8.4 ± 0.30	8.1 ± 0.26	8.1 ± 0.26
低剂量组	n=7				

均值±标准误。*** $P < 0.001$ ，与假手术组比较；### $P < 0.001$ ，与模型组比较；††† $P < 0.001$ ，与低剂量组比较；‡‡‡ $P < 0.001$ ，与依达拉奉组比较。

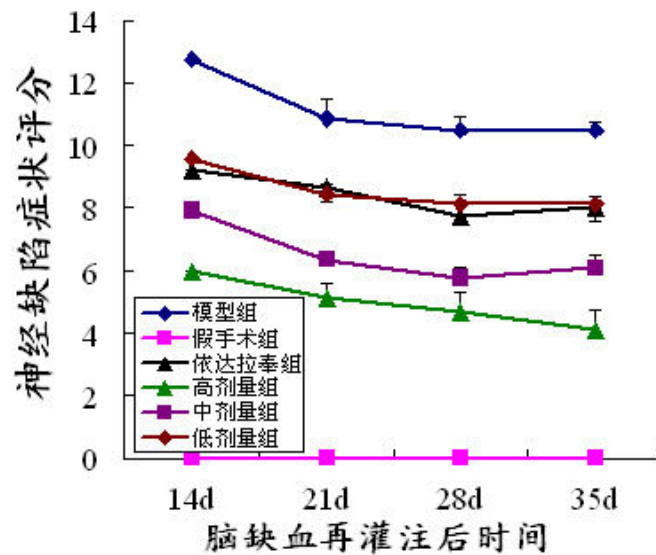


图 1.泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响。

(2)、对学习记忆的影响

对 Morris 水迷宫—隐蔽平台试验中逃避潜伏期的影响见表 2 和图 2，模型组 ($F_{1,199}=244.7$, $P < 0.001$) 与假手术组比较逃避潜伏期显著延长。依达拉奉组 ($F_{1,199}=60.9$, $P < 0.001$)，泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{1,199}=158.2$, $P < 0.001$)，泰瑞拉奉中剂量组 ($F_{1,199}=70.8$, $P < 0.001$)，泰瑞拉奉低剂量组 ($F_{1,199}=15.59$, $P < 0.001$) 与模型组比较逃避潜伏期均显著缩短。泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{1,199}=65.18$, $P < 0.001$)，泰瑞拉奉中剂量组 ($F_{1,199}=16.49$, $P < 0.001$)，依达

拉奉组 ($F_{1,199}=12.04$, $P<0.001$) 与泰瑞拉奉低剂量组比较有显著差异。泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{1,199}=24.21$, $P<0.001$) 与依达拉奉组比较有显著性差异。

对 Morris 水迷宫—空间探索试验中原平台象限停留时间%的影响见表 3 和图 3, 模型组 ($F_{5,46}=5.31$, $P<0.01$) 与假手术组比较原平台象限停留时间%显著缩短。泰瑞拉奉高剂量组 ($F_{5,46}=5.31$, $P<0.05$) 与模型组比较能显著延长原站台象限时间 (%), 其余各组均无明显统计学差异。

上述结果表明, 脑缺血损伤严重影响动物的空间学习记忆能力, 泰瑞拉奉呈剂量依赖性改善脑缺血损伤导致的空间记忆障碍, 并且优于阳性对照药依达拉奉。

表 2. 泰瑞拉奉对 Morris 水迷宫—隐蔽平台试验逃避潜伏期的影响

组 别	n	逃避潜伏期 (s)			
		1d	2d	3d	4d
模型组 ^{***}	n=8	52.7 ± 1.84	46.6 ± 3.34	45.5 ± 2.38	47.9 ± 2.11
假手术组	n=10	29.9 ± 1.80	24.6 ± 1.22	19.9 ± 1.10	14.6 ± 1.47
依达拉奉组 ^{***####†††}	n=9	44.4 ± 2.07	35.6 ± 1.60	30.8 ± 2.78	28.9 ± 2.51
泰瑞拉奉高剂量组 ^{***####†††‡‡‡}	n=10	36.6 ± 2.81	27.5 ± 2.95	21.5 ± 2.47	21.7 ± 2.75
泰瑞拉奉中剂量组 ^{***####†††}	n=9	46.1 ± 1.65	32.9 ± 2.91	28.3 ± 2.56	28.2 ± 2.30
泰瑞拉奉低剂量组 ^{***####}	n=7	50.4 ± 1.41	40.2 ± 1.57	38.8 ± 4.62	34.7 ± 3.31

均值±标准误。*** $P<0.001$, ** $P<0.01$ 与假手术组比较; #### $P<0.001$, 与模型组比较;

††† $P<0.001$, 与低剂量组比较; ‡‡‡ $P<0.001$, 与依达拉奉组比较。

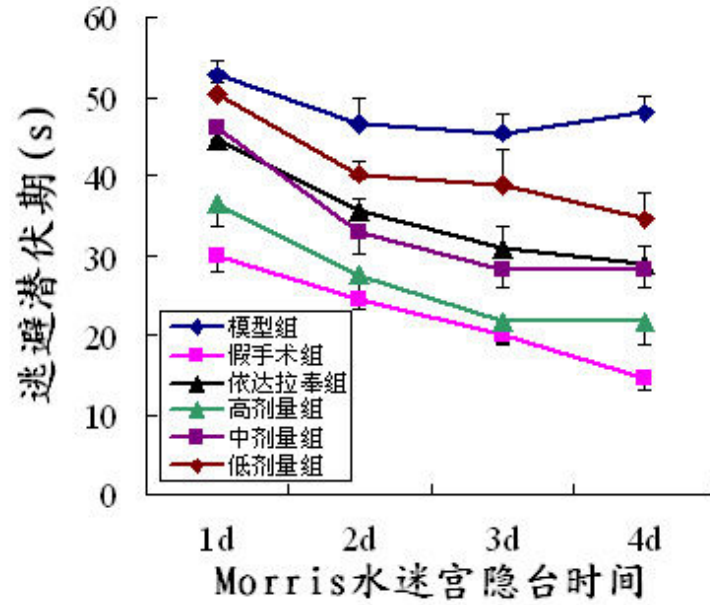


图 2. 泰瑞拉奉对 Morris 水迷宫—隐蔽平台试验逃避潜伏期的影响。

表 3. 泰瑞拉奉对 Morris 水迷宫—空间探索试验原平台象限停留时间%的影响

组别	模型组 ^{**}	假手术组	依达拉奉组	泰瑞拉奉		
				高剂量组 [#]	中剂量组	低剂量组
原站台象限 时间 (%)	22.4±1.50	38.5±2.52	31.0±2.35	35.6±2.72	34.3±2.44	29.3±2.52

均值±标准误。^{**} $P < 0.01$, 与假手术组比较; [#] $P < 0.05$ 与模型组比较。

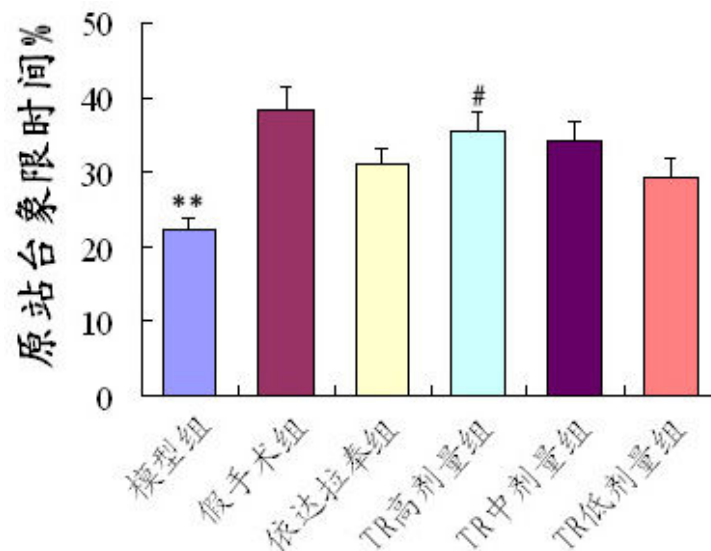


图 3. 泰瑞拉奉(TR)对水迷宫隐台-原站台象限时间%的影响。均值±标准误。

** $P < 0.01$, 与假手术组比较; # $P < 0.05$ 与模型组比较。

2.7、PK/PD

(1)、对神经缺陷症状的影响

神经缺陷症状严重程度的评分见表 1 和图 1, 泰瑞拉奉 1.5 mg/kg 组 ($F_{3,29}=42.17$, $P=0.001$)、3.0 mg/kg 组 ($F_{3,29}=42.17$, $P<0.001$) 和 6.0 mg/kg 组 ($F_{3,29}=42.17$, $P<0.001$) 与模型组比较, 均能显著性改善神经缺陷症状。泰瑞拉奉 3.0 mg/kg 组 ($F_{3,29}=42.17$, $P=0.007$) 和 6.0 mg/kg 组 ($F_{3,29}=42.17$, $P<0.001$) 与 1.5 mg/kg 组比较有显著性差异。结果表明, 于脑缺血再灌注损伤后立即单次静脉给予药物治疗, 泰瑞拉奉呈显著的剂量依赖性改善缺血再灌注引起的神经缺陷症状, 且最小有效剂量为 1.5 mg/kg。

表 1.泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	神经缺陷症状评分
模型组	-	9	0	0	9	3.1 ± 0.11
1.5 组	1.5	9	1	0	8	2.1 ± 0.22**
3.0 组	3.0	9	1	0	8	1.3 ± 0.16***##
6.0 组	6.0	9	1	0	8	1.0 ± 0.00***###

均值±标准误。^{**} $P < 0.01$ ，^{***} $P < 0.001$ ，与模型组比较；^{##} $P < 0.01$ ，^{###} $P < 0.001$ ，与 1.5mg/kg 组比较。

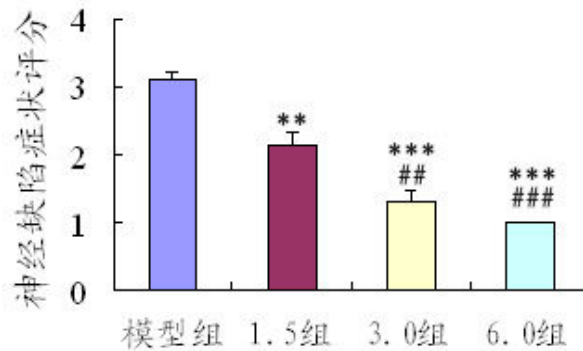


图 1. 泰瑞拉奉对神经缺陷症状的影响。均值±标准误。^{**} $P < 0.01$ ，^{***} $P < 0.001$ ，与模型组比较；^{##} $P < 0.01$ ，^{###} $P < 0.001$ ，与 1.5mg/kg 组比较。

(2)、对脑梗死面积的影响

各组脑梗死面积见表 2 和图 2，泰瑞拉奉 3.0 mg/kg 组 ($F_{3,29}=16.14$, $P < 0.001$) 和 6.0 mg/kg 组 ($F_{3,29}=16.14$, $P < 0.001$) 与模型组比较，能显著性减小脑梗死面积。1.5 mg/kg 组 ($F_{3,29}=16.14$, $P=0.098$) 与模型组比较无统计学意义。泰瑞拉奉 6.0 mg/kg 组 ($F_{3,29}=16.14$, $P=0.011$) 与 1.5 mg/kg 组比较有显著性差异。结果表明，于脑缺血再灌注损伤后立即单次静脉给予药物治疗，泰瑞拉奉呈显著的剂量依赖性减小缺血再灌注引起的脑梗死，且最小有效剂量为 3.0 mg/kg。

表 2. 泰瑞拉奉对脑梗死面积的影响

组别	剂量 (mg/kg)	总动物数 (只)	手术失败 (只)	死亡 (只)	样本 (只)	脑梗死面积 (%)
模型组	-	9	0	0	9	34.7 ± 3.65
1.5 组	1.5	9	1	0	8	24.1 ± 3.33 ^{**}
3.0 组	3.0	9	1	0	8	13.7 ± 2.40 ^{***}
6.0 组	6.0	9	1	0	8	9.0 ± 1.38 ^{***#}

均值±标准误。^{***} $P < 0.001$ ，与模型组比较；[#] $P < 0.05$ ，与 1.5mg/kg 组比较。

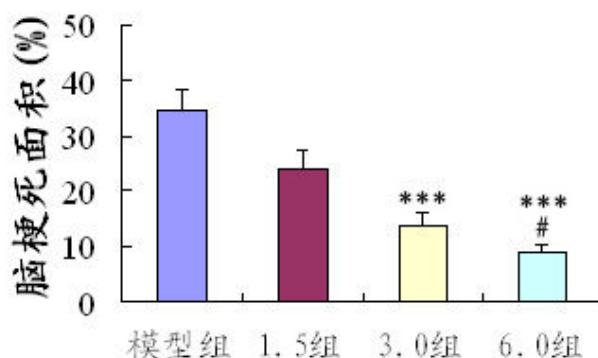


图 2.泰瑞拉奉对脑梗死面积的影响。均值±标准误。*** $P < 0.001$ ，与模型组比较；

$P < 0.05$ ，与 1.5mg/kg 组比较。

(3)、血浆药物浓度-时间数据

表 3. MACO 大鼠 1 小时静脉滴注的药代动力学参数

剂量	参数	1	2	3	4	5	6	7	Mean	s
1.5 mg/kg	Cmax (ng/ml)	6719.6	3388.5	5492.1	6892.4	6830.5	5279.5	7290.2	5984.7	1370.2
	AUC ($\mu\text{g/L}\cdot\text{h}$)	8575.6	7171.7	6630.8	9343.1	8374.2	7357.8	9189.8	8091.9	1049.2
	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g/L}\cdot\text{h}$)	8587.8	7182.7	6635.4	9349.9	8388.4	7357.8	9189.8	8098.8	1049.5
3.0 mg/kg	Cmax (ng/ml)	13440.9	6347.1	12079.9	13007.5	12362.1	12972.7	15230.1	12205.7	2776.9
	AUC ($\mu\text{g/L}\cdot\text{h}$)	14188.7	12655.5	14457.8	16252.5	16751.2	15859.6	20058.4	15746.2	2363.3
	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g/L}\cdot\text{h}$)	14207.4	12662.7	14463.9	16262.0	16751.2	16001.5	20059.6	15772.6	2361.5
6.0 mg/kg	Cmax (ng/ml)	21035.2	27456.9	22416.2	19245.2	23905.2	20529.8	18363.5	21850.3	3091.1
	AUC ($\mu\text{g/L}\cdot\text{h}$)	23802.0	27550.1	29451.9	26283.8	32435.0	25973.1	30832.6	28046.9	3018.4
	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g/L}\cdot\text{h}$)	23848.7	27567.5	29462.5	26378.6	32454.7	26030.0	30832.6	28082.1	2996.9

泰瑞拉奉的药代动力学行为呈线性消除，缺陷症状改善、脑梗死面积缩小、AUC 及 Cmax 均呈剂量依赖性，表明有很好的 PK/PD 相关性。结果还提示，为了达到最小起效血药浓度，静脉滴注剂量不低于 3.0 mg/kg/hr，建议滴注速率为 0.05 mg/kg/min。

3、药代动力学特点

临床前药代动力学研究表明，单次静注泰瑞拉奉体内药代动力学特征呈线性，多次给药体内没有蓄积。本品静脉注射后可广泛分布于组织包括脑组织。本品血浆蛋白结合率高，在大鼠体内主要通过代谢消除，对主要 CYP450 酶无抑制和诱导作用，主要通过尿液排泄（78%），其次为胆汁排泄（22%）。

4、安全性特点

临床前安全性评价结果表明，本品大鼠 28 天重复给药试验 NOAEL 剂量为 45 mg/kg，毒性剂量为 90 mg/kg，毒性表现仅为给药第四周时雄性动物摄食量减少，恢复期可逆。Beagle 犬静脉注射 28 天重复给药试验 NOAEL 剂量为 15 mg/kg，中毒剂量为 45 mg/kg。毒性反应部位为消化系统、神经系统和唾液内分泌系统，毒性作用均为功能性，且作用可逆。临床使用时应注意药物对消化系统、神经系统和唾液内分泌系统可能存在的不良反应。因此本品大鼠和犬 28 天重复给药的安全范围良好，毒性作用均为功能性且可逆。本品无潜在遗传毒性，不影响大鼠的生育力，对胎鼠无致畸作用。安全药理学试验未见对中枢神经系统作用，对心血管系统包括 Q-T 间期和呼吸系统没有影响。犬 28 天重复给药心电图未见 Q-T 间期改变。特殊安全性试验被动皮肤过敏和全身主动过敏为阴性，对红细胞无溶血和凝聚现象，无血管和肌肉刺激性。临床前安全性评价结果提示本品安全窗较宽，临床风险可控，支持进行 I 期临床试验。

三、泰瑞拉奉临床前研究承担单位

主要药效学研究：南京医科大学，项目负责人朱东亚（药学院院长）。

非临床药代动力学研究：中国药科大学，项目负责人王广基院士。

非临床研究安全性评价：第二军医大学药物安全评价中心，陆国才主任。

四、泰瑞拉奉临床前研究综合性评价

大鼠起效剂量1.5 mg/kg，大鼠安全剂量45mg/kg。大鼠28天的NOAEL剂量安全范围为药效学最低有效剂量的30倍；按照AUC比，正常大鼠为36.4倍，MCAO大鼠为32.7倍。比格犬28天的安全剂量为15mg/kg，比格犬28天的NOAEL剂量安全范围为药效学最低有效剂量的30倍；按照AUC比为37.6倍。按照最小比30倍计算，人体等效剂量（HED）的最大安全剂量（MRSD）为7.29mg/kg。取安全系数10，人体首剂最大安全推荐起始剂量（MRSD）确定为0.729 mg/kg，按成人体重60kg计确定为43.7mg/日/人。具有较高的安全系数。这为本品提供临床疗效的安全空间。预期通本品临床有效性研究（II、III期临床研究），在安全剂量范围内，探索本品达到更高的临床改善率，从而更好地改善脑梗死患者的功能结局，降低致残率和死亡率。临床风险可控，支持进行I期临床试验。

综合泰瑞拉奉药理毒理试验资料，泰瑞拉奉作用机理明确，对脑梗塞对神经细胞的损伤有显著保护作用，有提高缺血性脑卒中临床改善率的空间，具有较好的剂量安全性范围，从而更好地改善脑梗死患者的功能结局，在临床试验过程中将进一步探讨对人体的安全性和有效性，以及临床应用的特点。

五、I期临床研究

委托北京天坛医院进行1期临床单剂量试验、委托山西省人民医院进行1期临床多剂量试验、并于2020年12月获得1期临床研究总结报告。委托武汉市肺科医院(武汉市结核病防治所)进行负荷剂量及维持剂量给药、静脉输注注射用泰瑞拉奉研究药代动力学、安全性、耐受性的随机、安慰剂对照、双盲试

验，并于2024年8月获得1c期临床研究总结报告。

24h内连续负荷剂量及维持剂量给药、静脉输注135mg至590mg注射用泰瑞拉奉在中国成年健康受试者中的安全性和耐受性良好，并未发现非预期的、有重要临床意义的安全性问题。

在24小时内维持人体血药浓度在500-1000ng/mL附近。但本研究3个主要PK参数的剂量线性评价的90%CI均未完全落在标准范围内，PK参数与剂量(在负荷剂量60-120mg范围内)的线性关系尚需要进一步确认。从箱式图看，PK参数与剂量的线性关系趋势良好;结合脑缺血后自由基生成趋势，现有给药方案可以为后续临床试验提供剂量设计指导;注射用泰瑞拉奉在中国成年健康受试者中主要通过肾脏代谢清除，主要代谢产物为两种泰瑞拉奉葡萄糖醛酸结合物，与非临床试验结果比较，发现泰瑞拉奉在人体内与大鼠体内的代谢特征相似，主要代谢产物均为泰瑞拉奉葡萄糖醛酸结合物，人体中没有出现与受试动物种属不一致的代谢产物，且均未发现其他毒性代谢产物(如乙酰葡萄糖醛酸结合物等)，提示注射用泰瑞拉奉在人体内安全性良好。

II期临床拟持续给药72hr，所以开展了Ic研究。结果显示，两个试验组中，健康受试者负荷剂量静脉匀速泵入120mg泰瑞拉奉后，血浆药物浓度迅速上升，并在负荷剂量给药结束时(30min)达峰，负荷剂量给药结束即刻启动维持剂量给药。第1剂量组以20mg/hr的输注速度持续泵入47.5hr，第2剂量组以20mg/hr的输注速度持续泵入71.5hr。两个剂量组受试者体内血药浓度在持续给药期间均维持在1100ng/mL附近。泰瑞拉奉给药后体内分布较广泛，第1、2剂量组的分布容积(VZ)均值分别为47829.815 mL 和 50863.798 mL。此外，泰瑞拉奉在健康受试者体内消除较快，第1、2剂量组清除率(CL)的均值分别为

17255.056 mL/h 和17072.65x mL/h; 消除相半衰期($T_{1/2}$)分别为2.012 h 和2.072 h。

以负荷剂量（120mg）及维持剂量（20mg/hr）连续48小时或72小时给予注射用泰瑞拉奉在中国成年健康受试者中的安全性和耐受性良好，并未发现非预期的、有重要临床意义的安全性问题；现有给药方式符合试验设计要求：人体血药浓度在72小时内稳定维持在1100ng/mL附近。结合脑缺血后自由基生成趋势，该给药方案为后续临床试验提供了剂量设计依据。

I期临床研究结果认为注射用泰瑞拉奉安全性和耐受性良好，并未发现非预期的有重要临床意义的安全性问题。其结果支持该产品进行II期临床研究。

六、II期临床研究方案依据

脑卒中最新研究结果显示，卒中后的急性炎症(促炎细胞)在一周内从促炎转化为修复，因此适量的自由基对于脑功能的恢复具有帮助作用，此时给予抗自由基药物治疗反而对脑功能恢复不利。同样是使用依达拉奉治疗，不同的给药方案其临床疗效有显著性差别。一项依达拉奉欧洲 IIa 临床，在卒中发作后 24 小时内持续滴注 72 小时依达拉奉，使血药浓度维持在>1000ng/ml(实际为 1600)的 0.4mg/kg/hr 较高维持剂量，具有明显有效性（有效率 69%），比现行 14 天给药依达拉奉的临床方案具有显著的有效率优势（有效率 57%）。由于大剂量的依达拉奉带来明显毒副作用，从而限制了依达拉奉该方案的临床应用。

而泰瑞拉奉 I 期临床结果显示较高的安全性，很适合连续 72h 的给药方案。临床 PI 认为卒中发作后 24 小时内持续滴注 72 小时对于消除较快的泰瑞

拉奉在卒中早期清除氧自由基合乎科学。经和 CDE 通过最终确定现行的泰瑞拉奉 II 期临床方案。

泰瑞拉奉该临床方案具有突破性优势：疗程更短、更有效、更安全，给药方法更科学，有望成为全球首个 3 天短疗程的卒中金标准治疗方案。

七、II 期临床研究方案

泰瑞拉奉 II 期临床试验研究采用多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照的试验设计，评估注射用泰瑞拉奉治疗急性缺血性脑卒中的有效性和安全性及其在患者体内的 PK/PD 特征。

试验分组为低剂量组、高剂量组和对照组随机平行入组。低剂量组泰瑞拉奉 60mg 静滴 30min+10mg/hr 静脉泵入 71.5hr；高剂量组：泰瑞拉奉 120mg 静滴 30min+20mg/hr 静脉泵入 71.5hr；对照组：安慰剂静滴 30min+与其他组同样滴速静脉泵入 71.5hr。

疗程为急性脑卒中发病 24 小时内用药，在治疗 30 分钟后静脉泵恒定速度持续灌注给药，直到 72 小时治疗结束。

正常情况下，本研究的持续时间约为 90 天。本研究分为 2 个阶段，共 7 次访视；治疗及住院观察期：D1~D10（其中 0h~72h 为给药期），包括 4 次访视（V1~V4）；随访期：D11~D90，包括 3 次访视（V5~V7；其中 V6：D60±5 电话回访；V7：D90±5 回院出组访视）。经入选排除标准筛查合格的受试者，给予试验药物或安慰剂治疗，并对研究药物的有效性和安全性进行评价。

主要疗效指标：用药后第 10 天（出院时），NIHSS 评分较基线的变化。



次要疗效指标: 治疗第 90 天, mRS 评分 \leq 1 的受试者比例; 治疗第 3 天、5 天、10 天、30、60、90 天, NIHSS、mRS、BI 评分较基线时的变化情况; 治疗第 90 天, EQ-5D、mRS 评分较基线的变化; 治疗 90 天内, 脑卒中复发的受试者比例。