·综述·

舌下片剂型药物在心、脑梗死疾病急救治疗中的研究进展

徐剑培[1],诸舜伟[1],陈　荣[2],徐善森[1],任　健[2],王　岚[1],王　峰[1*]
(1 江苏先声药业有限公司神经与肿瘤药物研发全国重点实验室,南京 210023; 2 南京宁丹新药技术股份有限公司,南京 211100)

[摘要] 心、脑梗死发病率逐年上升,疾病负担日趋加重,迫切需求有效治疗药物。心、脑缺血性梗死发病急、进展快,致死致残率高,黄金治疗时间窗内的快速救治和组织保护是改善预后和减轻疾病负担的关键。传统口服药物起效慢、首过效应显著,静脉溶栓与介入治疗受医疗条件限制难以普惠患者。舌下片吸收迅速,使用便捷,不受地域和医疗条件限制,已成为急救治疗的首选剂型。硝酸甘油舌下片革命性改变了心肌梗死急救格局,而脑梗死急救仍面临用药困难的窘境。依达拉奉右莰醇舌下片脑保护作用明确,透脑吸收迅速,可满足吞咽困难患者在院内外多场景中的用药需求。此外,在生产、运输、用药和存储等成本方面均优于注射液,具有经济性高、疗效好的特点,有望改变脑梗死急救现状。本文结合心、脑梗死疾病特征,综述舌下片剂型药物的研究进展,为心、脑梗死疾病治疗的新药研发提供新思路。

[关键词] 依达拉奉右莰醇;舌下剂型药物;脑卒中;急救治疗;研究进展
[中图分类号] R944.4　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2026)11-1175-08

Progress in researches for sublingual tablets in emergency treatment of cardiac and cerebral ischemic infarction

XU Jian-pei[1], ZHU Shun-wei[1], CHEN Rong[2], XU Shan-seng[1], REN Jian[2], WANG Lan[1], WANG Feng[1*]
(1 *State Key Laboratory of Neurology and Oncology Drug Development, Simcere Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing* 210023, *China*; 2 *Neurodawn Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing* 211100, *China*)

[**Abstract**] The incidence and disease burden of myocardial and cerebral infarction is rising annually, creating an urgent need for effective therapeutic drugs. Cardiac and cerebral ischemic infarction has an acute onset and rapid progression, resulting in high mortality and disability rates. Rapid treatment and tissue protection within the golden therapeutic time window are the keys to improving prognosis and reducing disease burden. Traditional oral drugs have a slow onset and significant first-pass effect, while intravenous thrombolysis and interventional therapy are limited by medical conditions and cannot be widely accessible to patients. Sublingual tablets, with rapid absorption and convenient administration unrestricted by region or medical resources, have become the preferred dosage form for emergency treatment. Sublingual nitroglycerin tablets have revolutionized the emergency treatment landscape of myocardial infarction, whereas cerebral infarction emergency treatment still faces medication difficulties. Edaravone dexborneol sublingual tablets have demonstrated a clear cerebral protective effect with rapid brain penetration, meeting the medication needs of patients with dysphagia in various settings both inside and outside the hospital. Moreover, they are superior to injections in terms of production, transportation, administration, and storage costs, exhibiting high cost-effectiveness and good efficacy, and are expected to change the current emergency treatment situation of cerebral infarction. This article summarizes the research progress on sublingual tablets formulations based on the pathological features of cardiac and cerebral infarction, aiming to provide new ideas for drug development in the treatment for these diseases.

[作者简介] 徐剑培,男,博士,主要从事脑卒中治疗药物的研究与开发。联系电话:(025)85566666,E-mail: xjpxujianpei@163.com。
[通讯作者] *王峰,男,副研究员,博士,主要从事脑卒中治疗药物的研究与开发。联系电话:(025)85566666,E-mail: feng.wang@cn.simcere.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.11.008

[**Key words**] edaravone dexborneol; sublingual dosage form; stroke; emergency medical treatment; research progress

心、脑梗死疾病是心脑血管疾病中最为严重的一类缺血性疾病,包含心肌梗死和脑梗死,具有高发病、高致死、高致残的临床特点[1-3]。全球疾病负担研究数据显示,随着人口老龄化问题不断加剧,心、脑梗死的发病率逐年增高,已成为人类健康的首要威胁,给居民和社会带来巨大的经济负担[4-7]。此类疾病发病急、进展快、症状重,如何实现便捷普惠性的急救治疗一直是医药界关注的热点问题。目前临床可用于心、脑梗死急救治疗的药物较为匮乏,仅硝酸甘油舌下片类药物被广泛用于心肌梗死相关的急救,而脑梗死急救仍缺少便捷普惠的治疗药物。舌下剂型药物凭借起效快、便捷性高的特点,已成为心、脑梗死急救治疗的首选剂型。近年来,脑保护剂依达拉奉右莰醇舌下片的上市,有望打破脑梗死无便捷普惠急救药物的临床困境。因此,本文将对舌下剂型药物的特点和其用于心、脑梗死急救治疗的研究进展进行综述。

1 心、脑梗死疾病急救治疗的现状

1.1 心、脑梗死疾病发病急、进展快、症状重

心、脑梗死的发病机制复杂,一般以动脉粥样硬化及损伤为共同病理基础,包括血管内皮损伤、脂质沉积与慢性炎症诱发形成粥样斑块,伴随斑块破裂、侵蚀,快速激活血小板与凝血系统,引发急性血栓形成,造成突发性血管梗塞,最终导致心肌或脑组织缺血缺氧[8-10]。心脏和脑组织能量代谢占比高达 10% ~25%,急性缺血后会引发严重的氧化代谢失衡,破坏线粒体稳态,并快速产生、蓄积过量毒性氧化自由基和兴奋性神经递质[11]。随着发病时间增长,缺血诱导的病理损伤会在数分钟至数小时内呈级联放大式不断加剧,造成不可逆的组织和神经功能损伤[12-16]。患者发病后症状的严重程度与缺血损伤时间密切相关,需要及时治疗以抑制损伤的“雪崩式”加剧。此外,随缺血损伤时间增长,还会造成患者出现永久性神经功能损伤,丧失生活自理能力,加重长期康复的用药负担[17-20]。因此对于心、脑梗死患者的急救治疗,黄金时间窗内分秒必争。

心、脑梗死救治的关键在于缩短发病至有效治疗的时间窗,快速恢复血供以及保护受损组织和抑制病情的恶性发展[21]。在黄金治疗时间窗内与疾病恶化竞速,患者越早接受治疗获益越高[22]。在疾病发生发展的早期阶段,及时介入有效的药物保护和干预措施,可以大幅减少患者的死亡率和后遗症的发生,极大地减轻疾病负担[23]。在心肌梗死急救治疗中,硝酸甘油舌下片的出现革命性地改变了心肌梗死的院前急救格局,显著延长了患者从发病到接受院内治疗之间的时间窗口[24]。当患者出现心绞痛或心肌梗死症状后,可通过舌下含服硝酸甘油舌下片的方式进行院前急救,硝酸甘油经舌下血管快速吸收后,释放一氧化氮,激活血管平滑肌舒张信号,快速扩张血管,短时间内即可有效缓解心肌缺血的严重程度,降低急性梗死缺血造成的死亡率和致残率[25]。然而在脑梗死急救治疗中,仍缺少便捷有效的保护药物。

1.2 脑梗死缺少便捷普惠的急救用药

受限于脑梗死病理诊断的复杂性和安全性风险,患者目前仅能在发病 4.5 h 内于院内接受阿替普酶的溶栓治疗或手术介入取栓治疗进行急救,但仅极少的脑梗死患者能够在有效时间窗内送院接受及时的溶、取栓治疗[26]。一项纳入了 2015—2020 年间来自中国 111 家医院的 14 046 例急性缺血性脑梗死患者的分析研究数据显示,仅有 2.76% 患者能够接受静脉溶栓治疗,3.23% 患者能够接受血管内介入手术治疗[27]。造成患者错过黄金治疗时间窗,无法得到及时有效脑保护这一临床困境的原因主要有 3 个方面:① 患者发病到送入条件符合医院接受治疗的时间过长[22];② 溶栓药物出血风险高,用药流程繁杂,而血管内介入治疗对手术条件要求高,导致患者在送院后也难以立即获得治疗[28];③ 缺少便捷可及的脑保护急救药物以延长治疗时间窗,缓解急救压力。

依达拉奉右莰醇舌下片有望成为脑梗死急救用药,实现发病后快速脑保护,延长治疗时间窗,改善患者长期神经功能损伤。依达拉奉右莰醇舌下片是基于依达拉奉右莰醇注射液的创新剂型,与硝酸甘油舌下片类似具有使用便捷、吸收迅速、生物利用度高、组织保护作用显著的特点。Ⅲ期临床研究结果显示,在缺血性脑梗死患者中依达拉奉右莰醇注射液较依达拉奉注射液可显著改善患者 90 d 的改良 Rankin 量表(modified rankin scale,mRS)评分[29]。尽管依达拉奉右莰醇注射液对脑梗死患者的脑保护

效果显著,但受限于注射液剂型对医疗条件的要求,无法实现早期的急救便捷给药。而舌下片剂型的研发成功,为解决这一治疗困境带来曙光。依达拉奉右莰醇舌下片的吸收入脑速度快且药物暴露高,Ⅲ期临床研究已证明舌下片对脑梗死患者有较优的脑保护作用,可显著改善临床预后[30]。

2 舌下片剂型药物在心、脑梗死疾病急救治疗中的进展

传统的口服给药方式需经胃肠道吸收、受肝脏首过代谢影响,药物起效慢,难以满足心、脑梗死的急救需求。静脉注射溶栓药物、手术介入取栓等方式虽然见效迅速,但对操作环境、医疗条件要求较高,在急救和基层医疗场景中应用受限。舌下片作为一种高效、非侵入性的药物递送剂型,利用舌下黏膜的独特结构快速吸收药物,绕过肝脏首过代谢,直接进入体循环,可达到快速起效和提高生物利用度等目的[31]。舌下片吸收迅速、生物利用度高、使用便捷、无需水送服等优势,已成为心、脑梗死疾病急救治疗领域的研究热点,为突破心、脑梗死救治时间窗限制、优化临床给药方案提供了新的思路。

2.1 舌下片药物吸收迅速,达峰起效快

舌下给药的高效性可归功于舌下区域的解剖学和生理学特性[32]。如图 1 所示,舌下区域黏膜非角化上皮层非常薄,药物扩散至血管的距离短,快速透过黏膜下层丰富的毛细血管网,药物吸收后可直接进入颈内静脉,由上腔静脉进入全身循环,并有效避免肝脏的首过代谢效应[33-35]。此外,药物跨越舌下黏膜主要通过跨细胞途径和旁细胞途径。脂溶性高、相对分子质量小的非离子型药物更容易通过被动扩散穿透细胞膜进入血液循环。

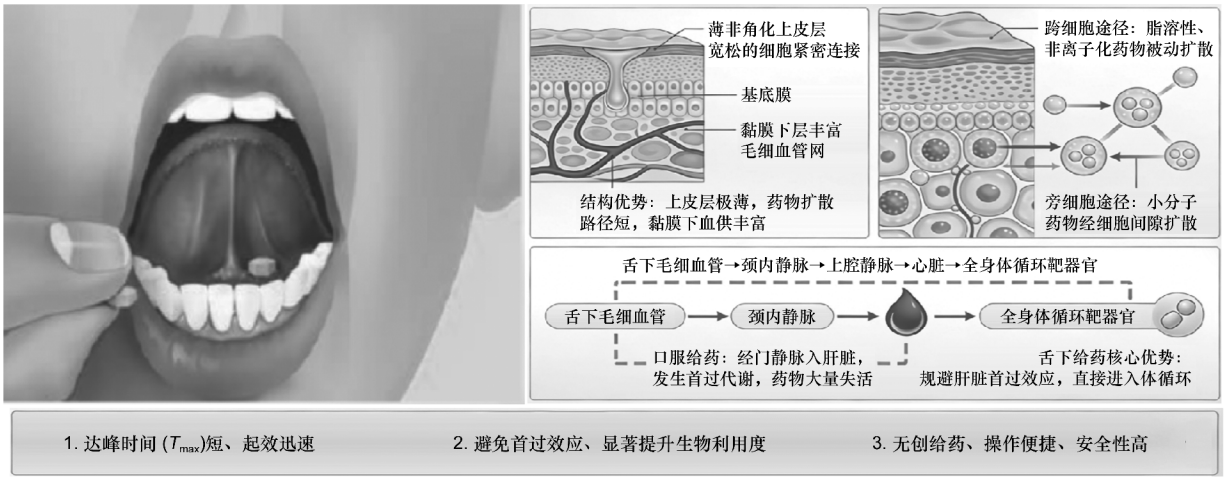


图 1 舌下片药物吸收示意图

舌下给药的特点是达峰时间(T_{max})短、起效速度快,且能够显著提升高首过效应药物的生物利用度[36]。例如:阿塞那平舌下片,其舌下给药的生物利用度约为 35%,而吞咽后仅约 2%,建议给药后 10 min 内避免进食饮水,以减少药物暴露量的下降[37]。例如:右莰醇胃肠道吸收差,首过效应较高,大鼠口服生物利用度几乎为 0,而舌下给药吸收率高,T_{max}仅为 0.17 h,生物利用度可提高至 48.4%[38]。舌下片特别适用于需要快速起效或首过效应显著的药物,如硝酸酯类心肌梗死急救药物、脑梗死急救保护药物、急性镇痛药及部分精神/神经类药物。

2.2 舌下片在心肌梗死治疗中的应用

急性心肌梗死是因冠状动脉急性闭塞导致心肌缺血性坏死的危急重症,急救的核心是快速恢复心肌供血、减轻心肌损伤。硝酸甘油及其衍生物的舌下制剂作为临床急救的经典药物,凭借起效迅速、使用便捷的优势,在心肌梗死急救治疗中占据重要地位。近年来硝酸甘油类舌下片剂的研究与开发主要集中在提升疗效和稳定性、降低不良反应。

1847 年,意大利化学家索布雷罗首次合成硝酸甘油,最初仅用于炸药制造,直至 1879 年,英国医生威廉·默雷尔首次发现其缓解心绞痛的功效,开启了其在心血管领域的应用之路[39]。20 世纪初,硝酸甘油舌下片(Nitrostat)正式问世,解决了硝酸甘油口服制剂肝脏首过效应强、起效慢的弊端,成为急救首选剂型。后续研发中,硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯等衍生物相继出现,它们改善了硝酸甘油作用时

间短、易产生耐受性的不足，形成了覆盖急救、维持治疗的完整药物体系[40]。硝酸甘油舌下片目前仍是急性心绞痛和心肌梗死发作时的首选急救药物。对于新型硝酸甘油舌下片的开发和研究，主要通过制剂改良，通过优化辅料配比、添加稳定剂，解决硝酸甘油易挥发、稳定性差的问题，延长有效期并提升药效一致性[41-42]。

2.3 舌下片在脑梗死急救治疗中的研究进展

目前已有 2 款用于脑梗死治疗的舌下剂型药物，分别是 2024 年 12 月获批上市的依达拉奉右莰醇舌下片以及正处于临床研究阶段的西洛他唑右莰醇舌下片。氧自由基和炎症反应是造成脑梗死急性期脑损伤的主要因素，尽早清除氧自由基和抑制脑内炎症反应，可有效缓解缺血损伤级联反应的发展速度，保护缺血半暗带区脑组织，延长院内溶栓治疗时间窗，改善患者的预后康复结果[43-45]。此外，舌下片使用便捷，药物透脑迅速，有望及早发挥脑保护作用，突破脑梗死救治时间窗限制。

2.3.1 依达拉奉右莰醇舌下片　依达拉奉右莰醇舌下片是基于依达拉奉右莰醇注射液改良的创新制剂，其兼具依达拉奉抗氧化、右莰醇抑制炎症的作用，还具备快速透脑的优势特点[46]。依达拉奉是适用于中枢神经系统疾病的强效自由基清除剂，通过广谱的氧自由基清除能力，可以有效减少神经元死亡和减轻脑水肿[47-49]。右莰醇是从中药中提取的一种双环单萜化合物，具有改善能量代谢、抑制炎症和神经兴奋毒性、保护血脑屏障和促进神经保护药物入脑的多重作用[50-53]。在应对脑梗死复杂病理机制时，通过将依达拉奉和右莰醇以特定比例配伍发挥协同增效作用，可在脑梗死急性期发挥更有效的脑保护治疗作用[54]。

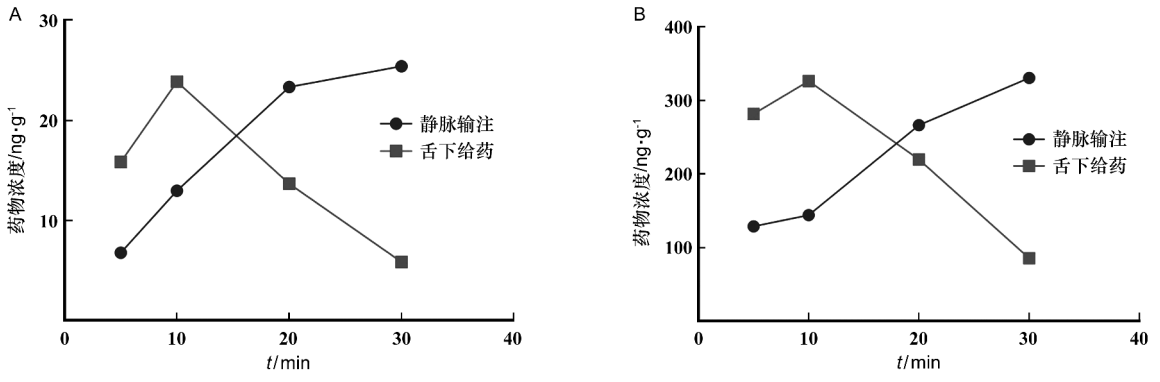
在先声药业和宁丹新药公司联合开展的一项临床前 SD 大鼠透脑药动学（pharmacokinetics，PK）研究中，研究者对比了依达拉奉右莰醇舌下给药和静脉输注 2 种方式的透脑吸收情况，结果证明依达拉奉右莰醇通过舌下吸收方式，可以在 10 min 内实现快速吸收和入脑达峰，且总体脑内暴露量不低于静脉输注的方式。该研究以静脉输注依达拉奉右莰醇注射液（依达拉奉∶右莰醇 = 4∶1）为对照，比较舌下给予不同配比（5∶1）的舌下片（溶液）后，依达拉奉与右莰醇在血浆及脑组织中的浓度分布，以评估舌下相对于静脉输注的吸收优势。如表 1 和表 2 所示，舌下给药血浆中依达拉奉和右莰醇的 T_{max} 均明显早于静脉输注（依达拉奉：5 min *vs* 30 min；右莰醇：10 min *vs* 30 min），血浆峰浓度较静脉输注更高（依达拉奉：2 023 ng·mL^{-1} *vs* 1 587 ng·mL^{-1}；右莰醇：312 ng·mL^{-1} *vs* 206 ng·mL^{-1}）；舌下给药脑中依达拉奉和右莰醇 T_{max} 明显早于静脉滴注（依达拉奉：10 min *vs* 30 min；右莰醇：10 min *vs* 30 min），脑中峰浓度和静脉输注相当（依达拉奉：23.9 ng·g^{-1} *vs* 25.4 ng·g^{-1}；右莰醇：327 ng·g^{-1} *vs* 331 ng·g^{-1}）。2 种药物的脑药时曲线见图 2，舌下给药方式可显著提升依达拉奉和右莰醇的吸收和入脑速率，有利于在脑梗死部位快速发挥药理作用。舌下给药早期脑内药物暴露量（$AUC_{0-0.5h}$）不低于静脉输注给药，在给药 10 min 时，舌下片依达拉奉和右莰醇的脑内浓度分别是注射液的 1.84 和 2.26 倍。需要注意的是，受限于大鼠与人舌下结构的生物差异，大鼠舌下为角化黏膜，吸收速度较人更慢[36]，以及大鼠舌下给药操作的特殊性，该 PK 数据无法直接用于人的临床 PK 转化推算，但舌下片较注射液吸收入脑速度更快是明确的。

表 1　SD 大鼠静脉输注和舌下给予依达拉奉右莰醇后血浆和脑组织中依达拉奉的 PK 参数

PK 参数	依达拉奉			
	静脉输注（血浆）	静脉输注（脑）	舌下给药（血浆）	舌下给药（脑）
T_{max}/min	30	30	5	10
C_{max}/ng·mL^{-1}/ng·g^{-1}	1 584	25.4	2 023	23.9
$AUC_{0-0.5h}$/h·ng·mL^{-1}/h·ng·g^{-1}	518	8.20	531	7.08

表 2　SD 大鼠静脉输注和舌下给予依达拉奉右莰醇后血浆和脑组织中右莰醇的 PK 参数

PK 参数	右莰醇			
	静脉输注（血浆）	静脉输注（脑）	舌下给药（血浆）	舌下给药（脑）
T_{max}/min	30	30	10	10
C_{max}/ng·mL^{-1}/ng·g^{-1}	206	331	312	327
$AUC_{0-0.5h}$/h·ng·mL^{-1}/h·ng·g^{-1}	59.8	101	91.9	108



A：依达拉奉脑药时曲线；B：右莰醇脑药时曲线；n = 3

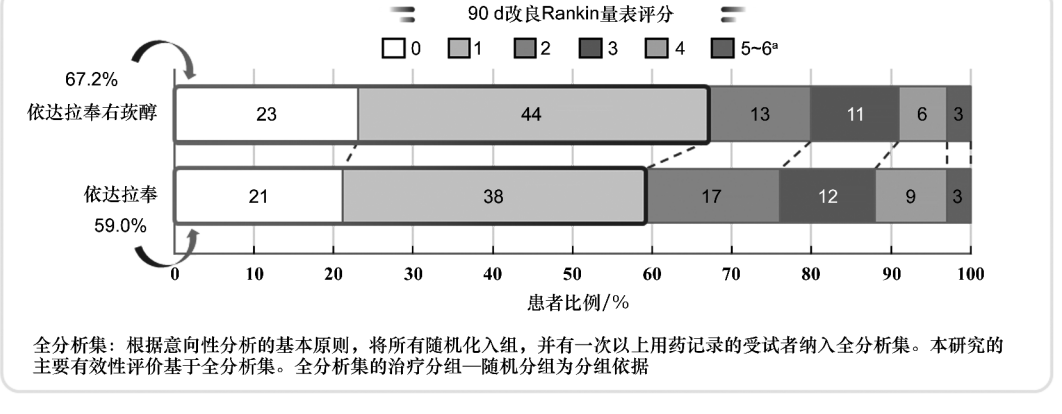
图 2　SD 大鼠静脉输注和舌下给予依达拉奉右莰醇后的脑组织药时曲线

在中国注册临床研究中，依达拉奉右莰醇舌下片Ⅰ期临床研究（CTR20191246），对比注射液Ⅰ期临床研究（CTR20160802），舌下片药物的 PK 暴露与注射液均相近，生物利用度高，舌下给药后药物可在 1 h 内快速入血达峰，起效快速。此外，在美国开展的健康受试者的Ⅰ期临床研究中（NCT05940883），探索了依达拉奉右莰醇舌下片在不同舌下含服时间（0.5、5、15 min）下，1 片依达拉奉右莰醇舌下片（依达拉奉/右莰醇，30 mg/6 mg）对依达拉奉、右莰醇 PK 暴露的影响，结果提示不同舌下含服时长下依达拉奉和右莰醇呈现相似的 PK 暴露且达峰时间较短（T_{max} < 1 h），表明依达拉奉右莰醇舌下片具有极快的吸收速度。

在脑梗死患者中，依达拉奉右莰醇舌下片和注射液均较对照组的疗效（90 d mRS≤1 比例）有显著改善（P < 0.005），如图 3 所示，依达拉奉右莰醇舌下片和注射液在脑梗死治疗中主要疗效（90 d mRS≤1 比例）相近，且均呈现良好的安全性。根据 2 项独立的Ⅲ期临床研究数据中主要疗效指标，依达拉奉右莰醇注射液组较对照组（依达拉奉注射液）90 d mRS≤1 的受试者比例显著增加，分别为 67.18% *vs* 58.97%（P = 0.004）[55]；依达拉奉右莰醇舌下片组较对照组（安慰剂）90 d mRS≤1 的受试者比例显著增加，分别为 64.4% *vs* 54.7%（P = 0.003）[29]。在用药安全性方面，舌下片用药更为安全，可有效避免注射液可能造成的注射局部刺激性和潜在输液风险。

TASTE研究

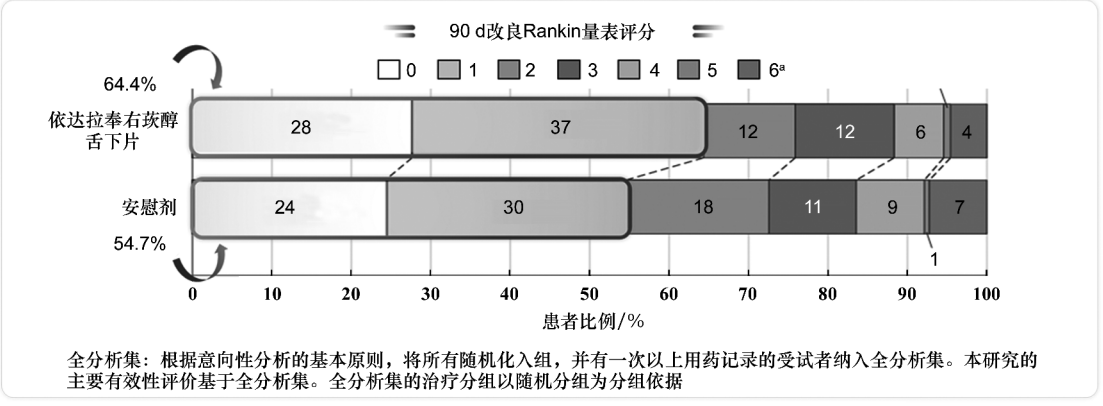
FAS集-主要终点	依达拉奉右莰醇 (n=585)	依达拉奉 (n=580)	风险比OR值 (95%CI)	P值
d 90的mRS评分≤1, n (%)	393 (67.2)	342 (59.0)	OR 1.42 (1.12 to 1.81)	0.004



全分析集：根据意向性分析的基本原则，将所有随机化入组，并有一次以上用药记录的受试者纳入全分析集。本研究的主要有效性评价基于全分析集。全分析集的治疗分组—随机分组为分组依据

TASTE-SL研究

FAS集-主要终点	依达拉奉右莰醇舌下片 (*n*=450)	安慰剂 (*n*=464)	风险比OR值 (95%CI)	*P*值
d 90的mRS评分≤1, *n* (%)	290 (64.4)	254 (54.7)	OR 1.50 (1.15 to 1.96)	0.003



a：此类受试者判定为 90 d mRS 评分 >1 分；受试者接受治疗后在试验期间未进行至少一次的 mRS 评估、因 AE 或死亡提前退出研究治疗或随访的受试者

图 3 依达拉奉右莰醇注射液(TASTE)和舌下片(TASTE-SL)临床研究主要终点比较[29-30]

2.3.2 西洛他唑右莰醇舌下片(Y-6) 静脉溶栓和血管内治疗已被证实是急性缺血性脑梗死早期血管再通的有效方法，且临床上已有改善血流循环的药物(如抗血小板药物、抗凝药、溶栓药)及脑保护剂等，但在真实世界中，即使栓塞血管实现再通，仍有近 50% 的患者临床功能不佳，即无效再通[56-58]，这可能与远端微血管栓塞、再灌注损伤、炎症反应有关。然而，针对脑梗死患者无效再通的药物目前还十分有限。

Y-6 舌下片是由南京宁丹新药技术股份有限公司开发、具有独立自主知识产权的 2.3 类改良型创新药物，含有右莰醇和西洛他唑 2 种成分，通过多靶点发挥脑细胞保护和改善微循环作用。一项多中心、随机、双盲双模拟、安慰剂对照的平行试验表明 Y-6 舌下片相比西洛他唑和安慰剂，在治疗急性大血管闭塞性脑梗死血管内治疗患者中具有一定的治疗优势，且药物整体安全性良好；血管内治疗前使用该舌下片，即于再灌注治疗前开展脑保护，能更好地减轻梗死相关的炎症反应、抑制血小板聚集、改善微循环，进而挽救缺血半暗带脑组织[59]。

3 讨论

心、脑梗死的急救核心在于抢通“时间窗”，而舌下片凭借舌下黏膜快速吸收、绕过肝脏首过代谢、生物利用度高且使用便捷的独特剂型优势，高度契合心、脑梗死急救的临床核心需求。硝酸甘油舌下片已在心肌梗死急救中实现临床价值的充分验证，其快速扩张血管、缓解心肌缺血的作用，革命性改变了心肌梗死院前急救格局，为心、脑血管疾病舌下给药奠定了临床应用基础。尽管中国急性脑梗死的诊疗水平不断提升，但仍存在大量未被满足的医疗需求。① 患者发病至入院的时间延迟问题突出。尤其是在卒中中心资源匮乏的偏远或农村地区，部分患者因此错失治疗的“黄金时间窗”。研究表明，农村及医疗资源匮乏地区的脑梗死患者发病后及时入院的比例显著偏低[60]。因此，在医疗条件不足地区，舌下片用于脑梗死急救治疗更具优势。② 患者足疗程治疗受限。在按疾病诊断相关分组付费(diagnosis related groups，DRGs)、按病种分值付费等医保支付模式下，医院为控制成本往往缩短急性脑梗死患者的平均住院日，导致患者常未完成全疗程治疗即出院。Wang 等[61]发现 DRG 实施后，患者平均住院日从约 8 d 缩短至约 5 d。缺乏充分、及时、规范化的治疗，会导致患者预后更差、再入院率升高、残疾期延长，进而增加医疗资源消耗和照护者负担。

依达拉奉右莰醇舌下片、西洛他唑右莰醇舌下片等治疗脑梗死的舌下制剂，通过临床前和临床试验证实了其具有快速透脑、有效保护缺血半暗带，延缓病情发展和促进神经功能恢复的关键作用。在生产、运输、用药和存储等成本方面舌下片均优于注射液，具有经济性高、疗效好的特点。Xie 等[62]研究发

现,与注射用浓溶液相比,依达拉奉右莰醇舌下片是治疗急性脑梗死更具低成本和高疗效的治疗药物,其疗效与注射液相当且药品成本更低。该舌下片在当前患者院内治疗时间有限的条件下,可以完成 14 d 全疗程治疗,有助于最大化患者获益。此外,依达拉奉右莰醇舌下片是全球首个获得美国 FDA“突破性疗法”认定的脑梗死创新疗法。该认定授予在治疗严重或危及生命的疾病方面,相较现有疗法展现出实质性改善的药物,印证了该舌下剂型的科技创新性和治疗潜力。综上,在心、脑梗死疾病的急救和长期治疗中,舌下片的聚焦研发是未来发展的趋势。

尽管舌下片在紧急给药场景中展现出显著优势,但现阶段的剂型设计、临床应用和工艺开发仍存在一定的局限性,成为其广泛应用的限制因素[63]。一方面,药物载量与剂型适配性受限,舌下物理空间、黏膜的吸收面积、耐受度及渗透效率有限,难以满足大剂量和多片同时给药的临床需求,对部分治疗窗窄、需高剂量起效的药物适配性较低。另一方面,受舌下片崩解和溶出速率快慢的影响,不同舌下含服时间,可能对药物吸收的暴露量产生影响,从而影响药效。而依达拉奉右莰醇舌下片崩解溶出速率快,PK 一致性较高,疗效更稳定。此外,低龄儿童(0 ~ 2 岁)舌下给药依从性差,容易造成窒息风险,也限制了舌下片在低龄儿童人群中的应用。

[参 考 文 献]

[1] SALARI N, MORDDARVANJOGHI F, ABDOLMALEKI A, *et al*. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 206.

[2] GAO WW, YU LF, SHE JJ, *et al*. Cardio-cerebral infarction: a narrative review of pathophysiology, treatment challenges, and prognostic implications[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1507665.

[3] FESKE SK. Ischemic stroke[J]. *Am J Med*, 2021, 134(12): 1457 - 1464.

[4] 中华预防医学会, 中华预防医学会心脏病预防与控制专业委员会, 中华医学会糖尿病学分会, 等. 中国健康生活方式预防心血管代谢疾病指南[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(3): 256 - 277.

[5] MARTIN SS, ADAY AW, ALLEN NB, *et al*. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2025, 151(8): e41 - e660.

[6] ROTH GA, MENSAH GA, JOHNSON CO, *et al*. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990 - 2019 update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982 - 3021.

[7] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990 - 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(10): 973 - 1003.

[8] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524 - 533.

[9] LIBBY P, BURING JE, BADIMON L, *et al*. Atherosclerosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5: 56.

[10] PAGLIARO BR, CANNATA F, STEFANINI GG, *et al*. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(1): 53 - 65.

[11] BEARD E, LENGACHER S, DIAS S, *et al*. Astrocytes as key regulators of brain energy metabolism: new therapeutic perspectives[J]. *Front Physiol*, 2022, 12: 825816.

[12] WELT FGP, BATCHELOR W, SPEARS JR, *et al*. Reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction JACC scientific statement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(22): 2196 - 2213.

[13] JURCAU A, ARDELEAN IA. Molecular pathophysiological mechanisms of ischemia/reperfusion injuries after recanalization therapy for acute ischemic stroke[J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(3): 727 - 744.

[14] PRZYKAZA Ł. Understanding the connection between common stroke comorbidities, their associated inflammation, and the course of the cerebral ischemia/reperfusion cascade[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 782569.

[15] XU JP, SUN YZ, YOU Y, *et al*. Bioorthogonal microglia-inspired mesenchymal stem cell bioengineering system creates livable niches for enhancing ischemic stroke recovery via the hormesis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(3): 1412 - 1427.

[16] LIU SS, XU JP, LIU YP, *et al*. Neutrophil-biomimetic “nanobuffer” for remodeling the microenvironment in the infarct core and protecting neurons in the penumbra via neutralization of detrimental factors to treat ischemic stroke[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(24): 27743 - 27761.

[17] ZHANG S, YAN F, LUAN F, *et al*. The pathological mechanisms and potential therapeutic drugs for myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155649.

[18] ZHAO YF, ZHANG XJ, CHEN XY, *et al*. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 49(2): 15.

[19] FRANK D, GRUENBAUM BF, ZLOTNIK A, *et al*. Pathophysiology and current drug treatments for post-stroke depression: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15114.

[20] LI XY, KONG XM, YANG CH, *et al*. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990 - 2021: an analysis of data from the global burden of disease study 2021[J]. *eClinicalMedicine*, 2024, 75: 102758.

[21] MÖLLER L, TIMMERMANN L, GERSTNER A. Time is Brain-Preclinical Emergency Care for Acute Ischemic Stroke[J]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2021, 56(11 - 12): 745 - 759.

[22] ZUBAIR AS, SHETH KN. Emergency care of patients with acute ischemic stroke[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(2): 391 - 404.

[23] HAN YJ, XIANG ML, WANG LL, *et al*. Enhancing the efficacy of emergency care pathways in the management of stroke patients [J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(12): 159 - 163.

[24] BOSSON N, ISAKSON B, MORGAN JA, *et al*. Safety and effectiveness of field nitroglycerin in patients with suspected ST elevation myocardial infarction[J]. *Prehospital Emerg Care*, 2019, 23(5): 603 - 611.

[25] FERREIRA JCB, MOCHLY-ROSEN D. Nitroglycerin use in myocardial infarction patients-risks and benefits-: -risks and benefits-[J]. *Circ J*, 2012, 76(1): 15 - 21.

[26] TSIVGOULIS G, KATSANOS AH, SANDSET EC, *et al*. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(5): 418 - 429.

[27] LIU YM, LUO XC, XIANG HN, *et al*. Nationwide analysis of routine clinical practices in the management of acute ischemic stroke patients in China[J]. *Int J Stroke*, 2025, 20(9): 1102 - 1113.

[28] FLADT J, OSPEL JM, SINGH N, *et al*. Optimizing patient-centered stroke care and research in the prehospital setting[J]. *Stroke*, 2023, 54(9): 2453 - 2460.

[29] XU J, WANG AX, 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.

[30] FU Y, WANG AX, TANG RH, *et al*. Sublingual edaravone dexborneol for the treatment of acute ischemic stroke: the TASTE-SL

randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(4): 319.
[31] RAWAS-QALAJI M, THU HE, HUSSAIN Z. Oromucosal delivery of macromolecules: Challenges and recent developments to improve bioavailability[J]. *J Control Release*, 2022, 352: 726 – 746.
[32] JOSHI D, CHOUDHARY NK. A review on sublingual drug delivery: enhancing bioavailability and therapeutic outcomes[J]. *Ijnrph*, 2024: 243 – 250.
[33] AHMAD A, AKHTAR J, AHMAD M, *et al*. Drug delivery approaches for buccal and sublingual administration[J]. *Drug Res*, 2025, 75(7): 239 – 250.
[34] BASTOS F, PINTO AC, NUNES A, *et al*. Oromucosal products-Market landscape and innovative technologies: a review[J]. *J Control Release*, 2022, 348: 305 – 320.
[35] SHARMA N, KUMAR SHARMA T, CHAUDHARY A, *et al*. A detailed review on fast dissolving niosomal films for sublingual drug delivery[J]. *Res J Pharm Dosage Forms Technol*, 2022: 163 – 170.
[36] HUA SS. Advances in nanoparticulate drug delivery approaches for sublingual and buccal administration[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1328.
[37] SAJATOVIC M, SCHEIDEMANTEL T, KOROBKOVA I, *et al*. Asenapine for bipolar disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015: 3007.
[38] REN J, HU CL, ZHANG ZP, *et al*. Development and validation an LC-MS/MS method to quantify (+)-borneol in rat plasma: Application to a pharmacokinetic study[J]. *J Chromatogr B*, 2019, 1109: 121 – 127.
[39] MURRELL W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris[J]. *Lancet*, 1879, 113(2891): 113 – 115.
[40] SILBER S. Nitrates: Why and how should they be used today?: Current status of the clinical usefulness of nitroglycerin, isosorbide dinitrate and isosorbide-5-mononitrate[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1990, 38(S1): S35 – S51.
[41] FU QJ, HUANG CQ, YUAN Y, *et al*. Assessment of pharmacokinetics and safety with bioequivalence of the nitroglycerin sublingual tablets of two formulations in Chinese healthy subjects: a bioequivalence study[J]. *Drugs R&D*, 2025, 25(3): 263 – 274.
[42] DIVAKARAN S, LOSCALZO J. The role of nitroglycerin and other nitrogen oxides in cardiovascular therapeutics[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(19): 2393 – 2410.
[43] ROSS AM, HURN P, PERRIN N, *et al*. Evidence of the peripheral inflammatory response in patients with transient ischemic attack[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2007, 16(5): 203 – 207.
[44] SHICHITA T, SAKAGUCHI R, SUZUKI M, *et al*. Post-ischemic inflammation in the brain[J]. *Front Immun*, 2012, 3: 132.
[45] XIONG YY, CAMPBELL BCV, SCHWAMM LH, *et al*. Tenecteplase for ischemic stroke at 4.5 to 24 hours without thrombectomy[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(3): 203 – 212.
[46] HUA Y, ZHOU LM, YANG WD, *et al*. Y-2 reduces oxidative stress and inflammation and improves neurological function of collagenase-induced intracerebral hemorrhage rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910: 174507.
[47] 马利萍, 孙建国, 彭英, 等. 依达拉奉清除自由基机制及临床应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(3): 341 – 348.
[48] WATANABE K, TANAKA M, YUKI S, *et al*. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2018, 62(1): 20 – 38.
[49] ZHANG JB, SHI X, CHEN Z, *et al*. Edaravone reduces iron-mediated Hydrocephalus and behavioral disorder in rat by activating the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(12): 3511 – 3520.
[50] CHANG L, YIN CY, WU HY, *et al*. (+)-Borneol is neuroprotective against permanent cerebral ischemia in rats by suppressing production of proinflammatory cytokines[J]. *J Biomed Res*, 2017, 31(4): 306.
[51] DONG TW, CHEN N, MA X, *et al*. The protective roles of L-borneolum, D-borneolum and synthetic borneol in cerebral ischaemia via modulation of the neurovascular unit[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 874 – 883.
[52] ZHENG Q, CHEN ZX, XU MB, *et al*. Borneol, a messenger agent, improves central nervous system drug delivery through enhancing blood-brain barrier permeability: a preclinical systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1617 – 1633.
[53] LI J, ZHANG L, XU C, *et al*. A pain killer without analgesic tolerance designed by co-targeting PSD-95-nNOS interaction and α2-containning GABAARs[J]. *Theranostics*, 2021, 11: 5970 – 5985.
[54] WU HY, TANG Y, GAO LY, *et al*. The synergetic effect of edaravone and borneol in the rat model of ischemic stroke[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 522 – 531.
[55] DONG Y, CHEN HW, GAO JL, *et al*. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136: 27 – 41.
[56] VAN HORN N, KNIEP H, LEISCHNER H, *et al*. Predictors of poor clinical outcome despite complete reperfusion in acute ischemic stroke patients[J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(1): 14 – 18.
[57] LEE SH, KIM BJ, HAN MK, *et al*. Futile reperfusion and predicted therapeutic benefits after successful endovascular treatment according to initial stroke severity[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 11.
[58] MEYER L, ALEXANDROU M, LEISCHNER H, *et al*. Mechanical thrombectomy in nonagenarians with acute ischemic stroke[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(11): 1091 – 1094.
[59] WANG YC, QIU BS, GUAN L, *et al*. EFfects of Y-6 SUblingual Tablets for PaTients with AcUte Ischemic StRokE(FUTURE): a phase II, randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2025, 10(6): 793 – 799.
[60] YUAN J, LU ZK, XIONG XM, *et al*. Age and geographic disparities in acute ischaemic stroke prehospital delays in China: a cross-sectional study using national stroke registry data[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 33: 100693.
[61] WANG Y, ZHANG YY, YAN J, *et al*. The impact of diagnosis-related group-based medical insurance payment model on the prognosis and nursing care of patients undergoing composite trabeculectomy: a retrospective cohort study[J]. *Front Public Health*, 2025, 13: 1518546.
[62] XIE F, LU YQ, YANG Z, *et al*. Cost-effectiveness of edaravone dexborneol sublingual tablet versus concentrated solution for injection for the treatment of acute ischemic stroke in China[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1661581.
[63] SAYEED VA, ASHRAF M. Considerations in Developing Sublingual Tablets-An Overview[J]. *Pharm Technol*, 2014, 38(11): 34 – 72.

编辑:毕晓帆/接受日期:2026 – 04 – 14