· 药咖论坛 ·

精神分裂症治疗药物的全球管线和研发趋势分析

丁颖[1]，魏宇梅[2]，屈跃丹[1]，沈一峰[2*]

（1. 艾昆纬医药科技（上海）有限公司临床运营卓越中心，上海 200124；2. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心，上海 200030）

[摘要] 精神分裂症的疾病负担沉重，且精神分裂症的发病机制尚未完全阐明，全球在其新药研发过程面临众多挑战。结合当前精神分裂症领域未被满足的临床需求，梳理针对精神分裂症的抗精神病药的临床研发现状及全球管线分析，重点关注不同作用靶点的研发思路及策略，以期为该类药物的研发和临床治疗提供参考。

[关键词] 精神分裂症；抗精神病药；临床研发

[中图分类号] R971.41 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）06-0417-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250031

Global Pipeline and Development Trends of Antischizophrenic Drugs

DING Ying[1], WEI Yumei[2], QU Yuedan[1], SHEN Yifeng[2]

(1. Center of Clinical Operations Excellence (CCOE), IQVIA RDS (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200124, China; 2. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

[Abstract] The disease burden of schizophrenia is heavy, and its pathogenesis has not yet been fully elucidated, with numerous challenges in the development of novel antipsychotics. This paper, in conjunction with the current clinical needs unmet in the field of schizophrenia, details the status of clinical research and development for antipsychotic drugs around the world, and analyzes the latest progress in the global pipeline, with focus on the current research and development ideas and strategies for different targets of antipsychotic drugs, aiming to keep stakeholders informed about the research trends and clinical application of these drugs.

[Key words] schizophrenia; antipsychotic drug; clinical development

精神分裂症（schizophrenia）是一种病因不明的疾病，由复杂病理机制导致的不同症状群构成，主要表现为知觉、情感、思维和行为等多方面的障碍[1]。精神分裂症通常在青少年期及成年早期高发，患者出现幻听、思维障碍、认知功能下降及行为异常等临床症状，影响患者生活的各个方面，包括个人、家庭、社会、教育、职业功能等，已成为造成全球疾病负担的主要疾病之一[2]。根据世界卫生组织（World Health Organization，WHO）报道，全球约有 2 400 万人饱受精神分裂的困扰，平均每 300 人中约有 1 人患精神分裂症[3]。在我国，精神分裂症的加权终生患病率及年患病率均为 0.6%[4]，考虑到我国人口基数庞大，且精神分裂症常迁延复发，给患者、家庭及社会带来沉重的负担。

抗精神病药是精神分裂症目前主要治疗手段，近年来，抗精神病药在控制精神分裂症症状方面取得重大进展。然而，目前经治疗后能够符合临床和社会康复标准的精神分裂症患者仅达到 13.5%[5]，其高复发率和高致残性导致患者症状迁延不愈，频繁复发入院，社会功能减退。精神分裂症患者多并发其他疾病且预后较差，导致预期寿命显著缩短[6]。治疗精神分裂症的用药需求日趋增加，但由于精神分裂症的发病机制尚未完全阐明，且居高不下的研发成本，导致该类新药临床研发困难重重。本文将结合精神分裂症领域未被满足的临床需求，重点介绍用于治疗精神分裂症的抗精神病药的发展历程、全球研发现状和新药管线，旨在为该类药物的进一步研发与临床应用提供参考。

接受日期：2024-09-09

基金项目：上海市科委生物医药领域科技支撑项目（No. 22S21902300）；徐汇区科委院地合作项目（生命健康领域）（No. 23XHYD-15）

* 通信作者：沈一峰，主任医师，硕士生导师

研究方向：精神心理疾病临床评估和诊治

E-mail：shenyifeng@yahoo.com

1 精神分裂症药物治疗的现状与问题

要实现有临床价值的新药研发，并使精神分裂症患者切实获益，首先需要深入了解其未被满足的临床需求。随着治疗目标的改变，对精神分裂症患者的治疗也已从最初单纯控制阳性症状（如妄想、思维和言语紊乱等）和兴奋激越为主，延展至改善其情感症状、认知功能和阴性症状（如思维贫乏、情感淡漠、意志缺乏等），从而在总体上获得较好的功能水平和生活质量。精神分裂症未被满足的临床需求重点体现在精准诊断、疗效、安全性、依从

性及成本效益等方面。

1.1 精准诊断

目前，精神分裂症的诊断主要依靠症状学及病程观察。精神分裂症患者的临床症状多样，异质性明显；即使同一个患者在疾病的不同阶段，症状表现也常常不同。此外，临床观察时间也是一个重要的变量，很多最初被确诊为精神分裂症的患者在长期随访后修改了诊断，而一些曾被诊断为其他精神心理疾病的患者最终归类为精神分裂症，这提醒研究人员需要从整体上把握临床诊断。

尽管近年来涉及精神分裂症生物标志物的研究数量较多，但目前仍缺乏可靠且有实质指导意义的生物标志物来辅助精准诊断。多个潜在精神分裂症诊断标志物，多数仍处于候选状态，一些研究结果甚至难以重复。一些疾病研究通常从相对客观的治疗端入手，分析比较治疗效应（疗效和安全性）差异的源头，例如药物基因组学、代谢组学、影像组学、多模态信息分析等，以期由此找到病因病理的切入点。然而，这些在精神分裂症的诊断和治疗领域尚未取得突破性进展。

精神分裂症是一类病理机制非常复杂的疾病，其研究路线大致如下：首先，开展小样本临床研究；然后，聚焦具有说服力的临床试验的积极结果数据，在独立的较大样本患者人群中进行重复验证；接着，分享和汇总相关数据，形成初步证据；随后，在独立的大样本人群中再次重复验证，建立相对可靠的单点证据；最后，进行新一轮研究以确认这一发现。然而，整体上推进精神分裂症的病理机制研究，仍需要将上述单点证据形成可关联的证据链，因此在最终实现精准诊断前，仍需付出长期的努力和探索。

1.2 疗效及安全性

尽管抗精神病药已问世近 70 年，其有限的疗效和诸多的不良反应均使得该类药物在治疗方面尚有较大提升空间。研究显示，目前上市的第 1 代、第 2 代抗精神病药之间，疗效差异并不显著[7]。此外，目前获批药物主要聚焦于多巴胺（dopamine，DA）和 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）通路，多为突触后多巴胺 D_2 受体拮抗剂或部分激动剂，对于认知功能和阴性症状群疗效有限，且存在诸多不良反应。抗精神病药物的疗效有限、起效慢、对患者日常生活和认知功能不利影响的持续存在、对部分顽固性精神症状控制欠佳及不良反应等，提示该领域存在较大未被满足的临床需求。未来需要研发新作用机制的创新药物，或通过增强现有药物的疗效等，从而提高精神分裂症患者整体的生活质量和功能水平。

1.3 依从性

精神分裂症患者普遍存在依从性差的问题，这也是导致该疾病频繁复发、高度致残的重要原因。研究显示，74% 的精神分裂症患者在治疗 18 个月内中断口服药物治疗，超过 50% 的精神分裂症患者住院结束后一个月内会中断治疗[8]。在所有疾病复发的因素中，停药或中断治疗是最强的可预测因素，停药患者疾病复发的风险比持续用药者增加约 5 倍[9]。精神分裂症患者服药依从性差的可能影响因素有药物起效慢、不良反应多、药物相互作用（合并用药时）常见、用药频率高、经济负担重等，均是值得关注的需求点。只有解决了上述问题，才能使精神分裂症患者更愿意接受药物治疗，实现规范化的标准治疗，从而预防疾病复发，切实改善临床结局。

1.4 成本效益

精神分裂症作为一个病程漫长、复发性高及住院率高的疾病，依赖长期的药物维持治疗，所带来的医疗资源的消耗及患者的经济负担均是巨大的，因此，临床治疗也需要综合考虑成本效益。例如，第 1 代传统抗精神病药本身费用虽然较低，但由于其对心血管系统和粒细胞的影响，会导致相关检验费用的增加，此外，还会产生一系列间接费用，例如额外治疗费用、家属照料和缺勤费用、交通费用等。相比之下，第 2 代非典型抗精神病药在改善症状的同时，较少产生锥体外系反应（extrapyramidal symptoms，EPS），患者的认知功能保持较好，通常愿意配合依从，再住院的费用也有所降低[10]。同理，虽然长效针剂作为新型药物价格较高，但已有研究表明其安全性和患者依从性得到改善，从而降低患者复发率。因此，从整体来看，长效针剂的间接费用相较于常规药物更低，成本效益更优。在研发新型抗精神病药物时，需更全面地考虑治疗的成本效益，实现患者长程治疗上的最大获益。

2 抗精神病药（精神分裂症领域）的研发历程与困境

2.1 研发历程

抗精神病药的探索始于 20 世纪 50 年代，氯丙嗪（chlorpromazine）被引入精神科，并偶然被发现其具有改善精神分裂症症状的作用，从而开启了精神分裂症现代治疗的新纪元。第 1 代抗精神病药包括氯丙嗪、舒必利（sulpiride）、奋乃静（perphenazine）等。这类药物通过拮抗中枢神经系统内的多巴胺 D_2 受体以改善症状，同时也证实了多巴胺假说在精神分裂症治疗中的重要地位。第 1 代抗精神病药对于

改善部分患者的妄想、幻觉、激越等阳性症状有效且安全，但在其他维度的精神症状群，如意志消沉、情感淡漠等阴性症状方面治疗不佳，也无法改善认知功能[11]。随着第 1 代传统抗精神病药的广泛使用，其严重的不良反应逐渐显现，如 EPS、高催乳素血症、认知损害。因此，尽管第 1 代抗精神病药物成功缓解了许多患者的症状，但患者普遍服药依从性差，导致治疗经常中断，疾病复发率高。第 1 代抗精神病药物的研发也在 20 世纪 80 年代后逐步终止，目前在临床上的应用比例持续降低。

20 世纪 90 年代，抗精神病药进入相对蓬勃的发展阶段，第 2 代非典型抗精神病药陆续问世。相较于第 1 代药物，第 2 代抗精神病药的受体作用更广，不限于阻断 DA 受体，还可调节其他受体，如 5-HT 和谷氨酸系统，从而在一定程度上改善阴性症状和认知障碍，同时降低 EPS[12]。常见的第 2 代抗精神病药物包括氯氮平（clozapine）、奥氮平（olanzapine）、利培酮（risperidone）等。此外，阿立哌唑（aripiprazole）、布瑞哌唑（brexpiprazole）、卡利拉嗪（cariprazine）等因其独特的作用机制被认定为第 3 代抗精神病药物。总体而言，第 2 代、第 3 代抗精神病药的 EPS 和高催乳素血症等不良反应有所减少，预防复发的效果略强于第 1 代药物，但部分药物（例如奥氮平）更易引起代谢功能异常[12]。目前，第 2 代、第 3 代抗精神病药物已发展成为治疗精神分裂症的主流药物，临床医生可根据患者自身情况灵活调整治疗方案。

自 2010 年以来，抗精神病药的创新研发进入了瓶颈阶段。在这期间，全球只有 6 款新药上市（其中一款为复方制剂）（见表 1），且大多依然围绕 DA 通路。除 DA 外新靶点的尝试并不顺利，如谷氨酸、甘氨酸、烟碱、磷酸二酯酶等研发进展大多停留在动物模型阶段，临床研发结果不甚理想。研究显示，在 176 项已完成或正在进行的Ⅱ/Ⅲ期临床试验中，仅 12 个抗精神病药物分子在 42 项试验中得到“主要转归优于安慰剂”的结果[13]。面对新靶点研发的难题，许多药企选择另辟新径，例如通过改良成熟产品的剂型（包括长效制剂）或再创新复方制剂等方式优化抗精神病药物的研发，取得了一定的突破性进展。

表 1 全球新上市的抗精神病药（精神分裂症领域）

Table 1 Newly launched antipsychotic drugs (schizophrenia) in the global market

药物名称	研发公司	上市国家（时间）
布南色林（blonanserin）	住友	日本（2008 年），中国（2017 年）
鲁拉西酮（lurasidone）	住友	美国（2010 年），中国（2019 年）
布瑞哌唑（brexpiprazole）	大冢/灵北	美国（2015 年）
卡利拉嗪（cariprazine）	艾尔建/吉瑞	美国（2015 年）
匹莫范色林（pimavanserin）	Acadia Pharmaceuticals	美国（2016 年）
卢美哌隆（lumateperone）	Intra-Cellular Therapies	美国（2019 年）
Lybalvi*（olanzapine/samidorphan）	Alkermes	美国（2021 年）

*：Lybalvi 为复方制剂

2.2 临床研发困境

全球精神分裂症的用药需求日趋增加，但抗精神病药的研发却面临重重困难。抗精神病药的研发是一条高风险赛道，投入巨大、研发周期漫长且失败率高。在精神疾病的临床试验中挑战众多，涵盖了研究设计、测量指标、研究实施以及患者识别和招募等方面。例如，临床前研究阶段缺乏与人类疾病证型相适的动物模型，导致临床前研究结果与人体研究存在较大差异。即使抗精神病药成功进入临床阶段，仍会面临新的挑战。例如，在中枢神经系统领域抗精神病药的临床研究中，居高不下的安慰剂效应往往会增加药物研发失败的概率。此外，由于缺乏准确可靠的生物标志物，临床医生无法精确诊断、监测疾病进展和评估疗效水平[14]。

目前，抗精神病药的临床研究主要依靠研究者进行量表评分或患者自我报告结局的评估，主观性强且研究结果的可靠性严重依赖于量表评分员，因为后者直接决定了量表评分的质量。这也可能导致受试者分组不够精确，统计结果产生偏倚等问题。

此外，患者招募同样具有挑战性，首先，精神分裂症患者可能因病耻感而不愿参加临床试验，加上试验流程繁琐，需要完成较多的量表，潜在的药物不良反应等均会增加招募难度。另外，已有多种治疗药物且医保报销情况良好，部分患者更偏好尝试中医药治疗等，中国精神分裂症患者面临参与临床试验的动力不足的问题。

3 抗精神病药（精神分裂症领域）研发概览

3.1 中国抗精神病药（精神分裂症领域）研发现状

中国在精神分裂症领域的基础研究相对薄弱，

中国医药企业在精神分裂症领域的研发投入比重也较低。近年来政府出台了多项政策鼓励药物创新，但由于我国创新药的研发起步较晚，其自主创新能力和世界最先进水平相比还存在差距，目前仍以仿制药为主。根据药物临床试验登记与信息公示平台收录的临床试验信息，近 5 年来中国在精神分裂症领域开展的临床试验在总数上略高于美国，但中国的生物等效性临床试验数量占比高达 62%～73%，美国为 5%～8%（见图 1）。中国精神分裂症创新药研发占多数的是快速跟进（fast follow）药物。

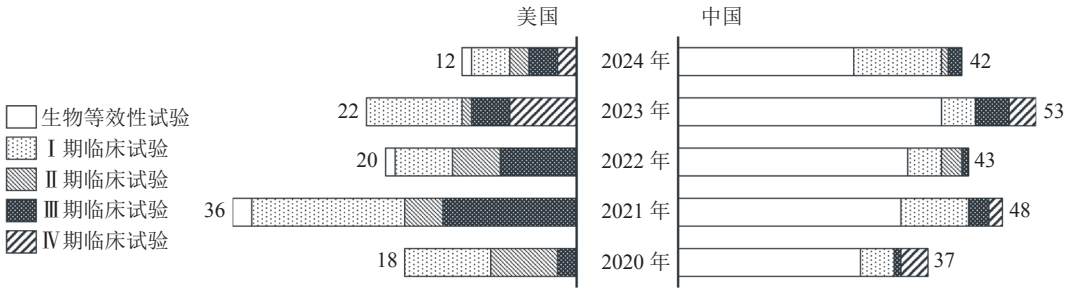


图 1 2020—2024 年美国与中国抗精神病药（精神分裂症领域）临床试验数

Figure 1 Number of clinical trials of antipsychotic drugs (schizophrenia) in the United States and China from 2020 to 2024

3.2 抗精神病药（精神分裂症领域）研发策略

根据药物临床试验登记与信息公示平台收录的临床试验信息，近 3 年内全球共有 63 款抗精神病药（针对精神分裂症）处于活跃状态。其中，处于Ⅲ期、Ⅱ期和Ⅰ期研发状态的药物分别有 18、25 和 20 个品种（见图 2）。针对抗精神病药的研发思路主要包括：1）成熟产品剂型改良，对现有药物进行剂型改进，以提高药物的依从性和疗效；2）再创新复合制剂，研发更复杂的复合制剂，以期更好的临床获益；3）多巴胺作用靶点，探索更具选择性多巴胺受体的药物；4）创新靶点的探索，积极寻找新的作用机制，克服多巴胺能靶点作用导致的不良反应。

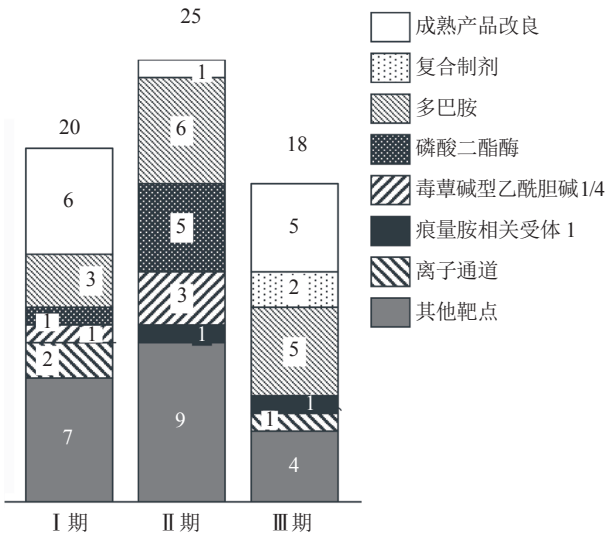


图 2 全球在研抗精神病药（精神分裂症领域）概览

Figure 2 Global investigational antipsychotic drugs (schizophrenia)

3.2.1 成熟产品剂型改良 近年来，许多药企致力于改进已上市的抗精神病药。其中，最常见的改进方式是优化药物剂型，以提高抗精神病药物的安全性、有效性和用药依从性。抗精神病药物剂型改进主要包括以下几种剂型：口服剂型（如口服溶液、口崩片、口溶膜、舌下膜剂）、注射剂型（如长效皮下注射）、新型剂型（如透皮贴、经鼻吸入剂）。目前，有 12 款抗精神病药在研发管线中属于此产品剂型改进类型，占总数的 19%，且大部分处于Ⅲ期临床阶段或国内已上市。值得一提的是，改进利培酮的产品占 50% 且涵盖了不同剂型，如长效口服制剂、植入剂、皮下注射和微球等（见表 2）。精神分裂症患者的治疗依从性通常较低，易导致复发。因此，剂型的优化可以明显减少给药频率，提高用药便利性，对于精神分裂症患者规律用药和规范治疗具有显著意义。

3.2.2 再创新复合制剂 目前大多数抗精神病药在达到疗效的同时可能会引发各种副作用，例如 EPS、运动障碍、体重增加和代谢综合征。为了拓展精神分裂症药物治疗方式，研发人员致力于开发复方制剂，以提高药物的疗效并减少用药风险的发生。在这一趋势下，Alkermes 公司的利巴维（Lybalvi）于 2021 年 6 月获得美国食品和药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市，成为一例“老药新用”的成功案例，该药在保留奥氮平治疗精神分裂症疗效的同时，通过沙米多芬（samidorphan）的作用显著减少了奥氮平所致体重增加的风险。

另一款新型在研药物 KarXT（xanomeline/trospium）也是复方制剂，当占诺美林（xanomeline）和曲司氯铵（trospium）两药联用时，xanomeline 可刺激 M_1 和 M_4 受体，在改善阴性症状、认知损害

方面展现出潜力，而 trospium 作为毒蕈碱受体拮抗剂，可对抗 xanomeline 在外周神经的副作用 [13]。3 项相关研究显示，KarXT 在阳性与阴性症状量表（positive and negative syndrome scale，PANSS）总分方面均比安慰剂具有显著优势 [15]。目前 KarXT 正在 FDA 上市申请中，有潜力成为首个具双重机制非靶向 DA/5-HT 的新型药物（见表 3），该进展对于改善精神分裂症患者的治疗选择具有积极意义。

表 2 抗精神病药（精神分裂症领域）成熟产品改良概览

Table 2 Modified antipsychotic drugs (schizophrenia)

药物名称	研发公司	给药方式/剂型	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量	备注
TV-44749（奥氮平）	梯瓦制药	长效皮下注射	5-HT/D_2	2023 年 1 月	3		1	
LYN 005（利培酮）	Lyndra Therapeutics	长效口服胶囊	D_2/5-HT_{2A}	2019 年 11 月	2	1	1	
利培酮-TV-46000	梯瓦制药	皮下注射	5-HT_{2A}/D_2	2018 年 4 月	2		2	Perseris 利培酮长效皮下注射已于 2018 年获 FDA 批准上市 TV-46000 正在 FDA 上市申请中
利培酮植入剂 BB0817	Braeburn	植入剂	5-HT/DA	2012 年 10 月	2	1	1	
利培酮植入剂 DLP114	Delpor	植入剂	D_2/5-HT_{2A}	2017 年 8 月	1	1		
阿立哌唑口溶膜	力品药业（厦门）	口溶膜	5-HT/DA	2021 年 2 月	1*			中国现有上市产品
依匹哌唑口崩片	成都康弘	口崩片	DA/5-HT	2020 年 8 月	1*			
阿立哌唑微球	丽珠医药	肌肉注射	5-HT_{1A}/5-HT_{2A}/D_2	2020 年 7 月	2*			
N2106（布瑞哌唑口溶膜）	江苏慧聚	口服	D_2/5-HT_{1A}/5-HT_{2A}	2023 年 10 月	2*			
LPT14E2（利培酮微球）	广州帝奇	肌肉注射	5-HT_{2A}/D_2	2024 年 3 月	1*			中国现有上市产品
利培酮原位微粒	Rovi Pharmaceuticals Laboratories	肌肉注射	5-HT_{2A}/D_3	2024 年 1 月	1			
阿塞那平透皮贴剂	LTS Lohmann Therapie/ 丽珠医药	透皮贴剂	DA/5-HT/NE	2024 年 1 月	1*			Secuado 阿塞那平透皮贴剂 2019 年获 FDA 批准上市

*：临床试验地区包括中国

5-HT：5-羟色胺；DA：多巴胺；D_2：多巴胺 2 型；D_3：多巴胺 3 型；5-HT_{1A}：5-羟色胺 1A；5-HT_{2A}：5-羟色胺 2A；NE：去甲肾上腺素

表 3 抗精神病药复合制剂概览

Table 3 Antipsychotic compound preparations

药物名称	研发公司	给药方式	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量
占诺美林 + 曲司氯铵（KarXT）	Karuna/ 再鼎	口服	M_1/M_4	2016 年 9 月	3*	2*	7
氘代右美沙芬 + 奎尼丁（AVP-786）	大冢制药 /Avanir	口服	GRIN/SIGMAR1/SLC6A2/SLC6A4	2015 年 9 月		1	1

*：临床试验地区包括中国

M_1/M_4：毒蕈碱型乙酰胆碱 1/4；GRIN：谷氨酸受体离子通道亚单位；SIGMAR1：sigma 非阿片受体 1；SLC6A2：溶质载体家族 6 成员 2；SLC6A4：溶质载体家族 6 成员 4

3.2.3 多巴胺靶点 近 70 年来，多巴胺受体一直是抗精神病药研发的基础。目前，多数已上市的抗精神病药作用于多巴胺通路。然而，直接阻断多巴胺受体的药物往往伴随难以克服的不良反应，使用上存在一定局限性，尽管如此，创新产品中仍有 14 款以 DA、5-HT 受体为主要作用靶点的药物（见表 4），例如 Lu AF35700、RP5063、ITI-007。

近年来，新一代具有新作用机制的抗精神病药

的研发已逐渐超越了传统的突触后多巴胺 D_2 受体拮抗剂。例如 ITI-007 已处于Ⅲ期临床试验或上市申请阶段，ITI-007 作为一种小分子复合物，同时作用于 5-HT、DA 和谷氨酸能神经递质，具有双重特性，可作为多巴胺突触后拮抗剂和突触前部分激动剂，且具有精准作用分子途径 [16]，在精神分裂症的药物治疗领域展示出了一定的潜力。

虽然目前精神分裂症领域大部分的管线药物仍处于早期探索阶段，但多数具备更多作用靶点和更精确的分子途径，其研发价值巨大。然而，因分子机制尚未完全阐明，作用于多巴胺靶点的抗精神病药的研发仍面临挑战，失败率较高。例如 roluperidone 是一款 σ2 受体和 5-HT_{2A} 受体双拮抗剂，作为首个有望治疗精神分裂症阴性症状的药物备受关注，但其向 FDA 申请的过程却屡遭挫折。类似的 pimavanserin（已获批用于帕金森病治疗）在精神分裂症阴性症状的Ⅲ期临床近期也宣布失败 [17]。然而，近期在多巴胺受体系统的基础研究方面取得了一些新的突破，这将为抗精神病药的开发提供新的思路。例如，研究人员提出的一种名为“基于可变性骨架的化学信息学方法”的全新多靶点、多功效药物设计理念，并通过该方法成功合成了具备 5-HT_{1A} 受体激动活性和 5-HT_{2A} 受体拮抗活性的前体药物分子（IHCH-7179），为治疗复杂精神疾病的药物开发提供了一条新的路径 [18]。

表 4 全球在研多巴胺能靶点抗精神病药（精神分裂症领域）概览

Table 4 Global dopaminergic target antipsychotic drugs (schizophrenia)

药物名称	研发公司	给药方式	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量
Lu AF35700	灵北	口服	$5\text{-HT}/\alpha_1\text{A}/\text{DA}$	2012 年 3 月	12		3
brilaroxazine（RP 5063）	Reviva	口服	5-HT/DA	2010 年 12 月	2	1	1
roluperidone	Minerva	口服	$5\text{-HT}_{2A}/\sigma2$	2008 年 3 月	5	4	1
哌马色林（辅助）	Acadia	口服	5-HT_{2A}	2005 年 8 月	1	10	5
ITI-007（lumateperone）	Intra-Cellular Therapies	口服	$5\text{-HT}_{2A}/\text{D}_2$	2007 年 6 月	2	1	2
JX11502MA	浙江京新药业	口服	DA/5-HT	2021 年 1 月	1*	2*	
LB-102（*N*-甲基氨磺酰亚胺）	LB Pharmaceuticals	口服	$\text{D}_2/\text{D}_3/5\text{-HT}_7$	2020 年 1 月	2	1	
ASP 4345	安斯泰来	口服	D_1	2016 年 3 月	2	1	
PF-06412562	辉瑞	口服	D_1/D_5	2013 年 12 月	4	1	
F17464	Pierre Fabre	口服	$\text{D}_3/5\text{-HT}_{1A}$	2012 年 11 月	1	1	
SIPI-6398	上海中泽医药	口服	$\text{D}_2/\text{D}_3/5\text{-HT}_{1A}/5\text{-HT}_{2A}$	2021 年 9 月	2*	1*	
马来酸 TPN672	苏州旺山旺水/山东特珐曼	口服	DA/5-HT	2019 年 4 月	3*		
CVN 058	Cerevance	口服	5-HT_{3A}	2014 年 6 月	4		
NH300231	江苏恩华	口服	$5\text{-HT}_{2A}/\text{D}_2/\text{SLC6A4}$	2024 年 1 月	1*		

*：临床试验地区包括中国

5-HT：5-羟色胺；α_1A：α_1 肾上腺素；DA：多巴胺；D_1：多巴胺 1 型；D_2：多巴胺 2 型；D_3：多巴胺 3 型；D_5：多巴胺 5 型；5-HT_{1A}：5-羟色胺 1A 型；5-HT_{2A}：5-羟色胺 2A 型；5-HT_{3A}：5-羟色胺 3A 型；5-HT_7：5-羟色胺 7 型；SLC6A4：溶质载体家族 6 成员 4

3.2.4 非多巴胺靶点 目前针对多巴胺靶点的抗精神病药物面临诸多问题，因此，对新靶点的研发显得尤为迫切。令人欣慰的是，对于非多巴胺靶点的探索相对积极，占整体研发管线数量的 55%（见图 3）。不仅大型药企，许多小型医药公司也积极涉足该领域，推动创新靶点的研发。目前，抗精神病药研发管线中的新靶点包括 6 个磷酸二酯酶（phosphodiesterase，PDE）抑制剂（包括 PDE2、PDE9 和 PDE10A），5 个针对毒蕈碱型受体 M_1/M_4 的药物。此外，其他靶点的分布较为分散，包括钠 /Kv3 离子通道、痕量胺相关受体 1（trace amine-associated receptor 1，TAAR_1）、D-氨基酸氧化酶（D-amino acid oxidase，DAAO）和甘氨酸转运蛋白 1（glycine transporter 1，GlyT1）等（见表 5）药物因独特的作用机制而备受关注。例如，SEP-363856 是一种 TAAR_1 受体及 5-HT_{1A} 受体激动剂，具有新颖的作用机制，因其不影响多巴胺受体而被认为是一种“真正”的全新抗精神病药物 [19]。2020 年 SEP-363856 的Ⅱ期临床试验结果显示，该非 D_2 受体结合的抗精神病新药在急性恶化精神分裂症患者中显著改善总体症状，且安全性良好 [20]，已获 FDA 突破性疗法认定。此外，毒蕈碱受体激动剂是近年来抗精神类疾病药物研究的热门靶点。Emraclidine 作为一款新型高选择性 M_4 受体阳性变构调节剂，对 M_4 具有高度特异性，被认为是潜在的同类最佳（best-in-class）抗精神病药物。

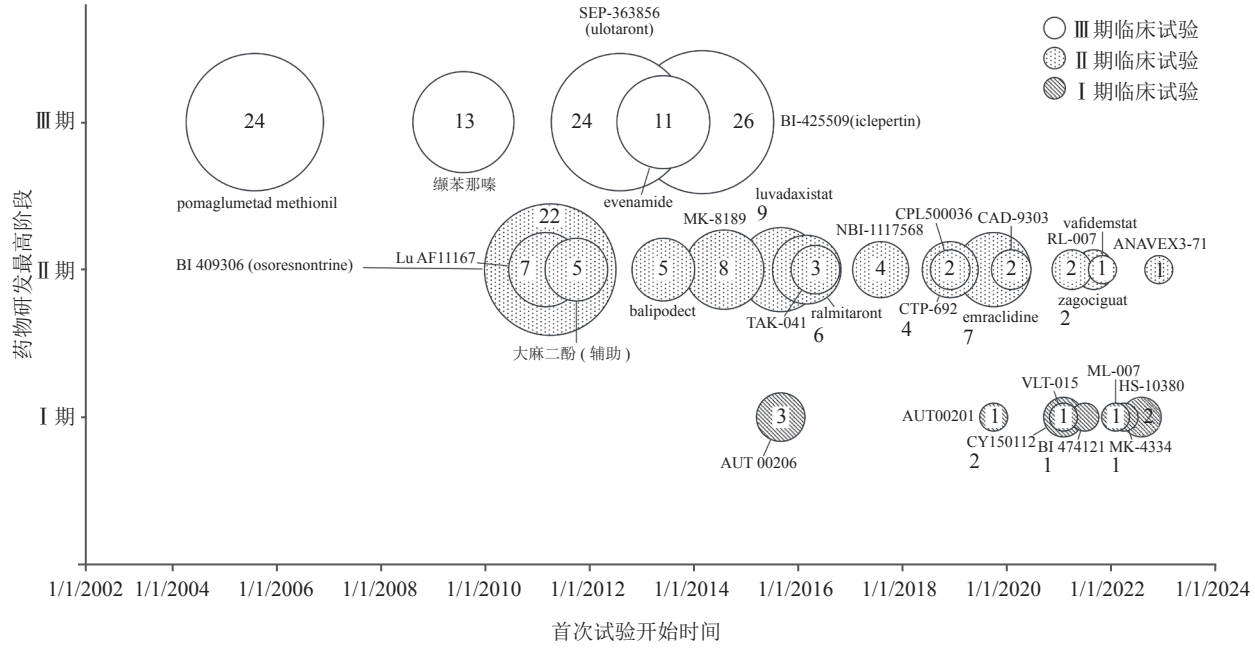


图 3 全球在研非多巴胺能新靶点抗精神病药（精神分裂症领域）临床试验数

Figure 3 Number of clinical trials of global non-dopaminergic new target antipsychotic drugs (schizophrenia)

表 5 全球在研非多巴胺能靶点抗精神病药（精神分裂症领域）概览

Table 5 Global non-dopaminergic target antipsychotic drugs (schizophrenia)

药物名称	研发公司	给药方式/剂型	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量
BI-425809（iclepertin）	勃林格殷格翰	口服	GlyT1	2014 年 3 月	20	2	4*
evenamide	Newron	口服	谷氨酸调节和电压门控钠离子通道	2013 年 6 月	2	6	3
SEP-363856（ulotaront）	住友制药	口服	$TAAR_1$/5-HT_{1A}	2012 年 8 月	14*	3*	7
缬苯那嗪	Neurocrine Biosciences	口服	VMAT2	2009 年 8 月	5	4	4
pomaglumetad methionil	索元生物 / 礼来	口服	mGluR 2/3	2005 年 8 月	11*	9	4
ANAVEX3-71	Anavex Life Sciences	口服	M_1	2022 年 12 月		1	
vafidemstat	Oryzon	口服	LSD1	2021 年 11 月		1	
zagociguat	Cyclerion Therapeutics	口服	sGC	2021 年 9 月	1	1	
RL-007	ATAI Life Sciences/Recognify Life Sciences	口服	$GABA_B$	2021 年 4 月		2	
CAD-9303	诺华	口服	NMDA 激动剂	2020 年 2 月	1	1	
emraclidine	Cerevel Therapeutics	口服	M_4	2019 年 10 月	5	2	
CTP-692	Sun/Concert	口服	NMDA 激动剂	2018 年 12 月	3	1	
CPL500036	Celon Pharma	口服	PDE10A	2018 年 12 月	1	1	
NBI-1117568	Neurocrine Biosciences/Sosei Heptares	口服	M_4	2017 年 8 月	3	1	
TAK-041	武田	口服混悬液	GPR139	2016 年 5 月	2	1	
ralmitaront	罗氏	口服	$TAAR_1$	2016 年 3 月	3	3	
luvadaxistat	武田	口服	DAAO	2015 年 9 月	7	2	
MK-8189	默沙东	口服	PDE10A	2014 年 8 月	6*	2	
balipodect	武田	口服	PDE10A	2013 年 6 月	4	1	
Lu AF11167	灵北	口服	PDE10A	2011 年 3 月	5	2	
大麻二酚（辅助）	贾兹制药	吸入	CB_1 受体	2011 年 10 月	1	4	
BI 409306（osoresnontrine）	勃林格殷格翰	口服	PDE9	2011 年 4 月	18	4	
ML-007	MapLight Therapeutics	口服	M_1/M_4	2022 年 2 月	1		

续表 5

药物名称	研发公司	给药方式/剂型	靶点	全球首次试验开始时间	Ⅰ期临床数量	Ⅱ期临床数量	Ⅲ期临床数量
BI 474121	勃林格殷格翰	口服	PDE2	2021 年 7 月	1		
AUT00201	Autifony Therapeutics	口服	Kv3 离子通道调节剂	2019 年 10 月	1		
AUT 00206	Autifony Therapeutics	口服	Kv3 离子通道调节剂	2015 年 9 月	3		
KYN-5356	Kynexis	口服	KAT2	2024 年 1 月	1		

*：临床试验地区包括中国

GlyT1：甘氨酸转运蛋白 1；$TAAR_1$：微量胺相关受体 1；$5\text{-}HT_{1A}$：5-羟色胺 1A 型；VMAT-2：囊泡单胺转运蛋白 2；mGluR 2/3：代谢型谷氨酸受体 2/3；M_1：毒蕈碱型乙酰胆碱 1；LSD1：赖氨酸特异性去甲基化酶 1；sGC：可溶性鸟苷酸环化酶；$GABA_B$：γ-氨基丁酸 B 型；NMDA：*N*-甲基-D-天冬氨酸；PDE：磷酸二酯酶；M_4：毒蕈碱型乙酰胆碱 4；GPR139：G 蛋白偶联受体 139；DAAO：D- 氨基酸氧化酶；CB_1：大麻素 1 型；KAT2：赖氨酸乙酰转移酶 2

此外，抗精神病药研发管线中许多新作用机制药物已初步显示出对阳性、阴性和认知症状的疗效和安全性，例如，基于 PANSS 总分的总体症状改善的药物包括大麻二酚（大麻素受体激动剂）、ralmitaront（$TAAR_1$ 激动剂）、emraclidine（M_4 胆碱正向变构调节剂）等。此外，认知障碍改善方面的药物包括 BI-425809（GlyT1 抑制剂）和 luvadaxistat（DAAO 抑制剂）等。

积极探索新型靶点对于抗精神病药的研发具有深远意义。除了加深对病理机制的理解外，临床经验和数据的积累还将指导药物研发，促进整体市场的蓬勃发展。

4 结语与展望

自 20 世纪 50 年代以来，抗精神病药首次进入临床，围绕如何降低药物不良反应，提高患者依从性以及降低复发住院率等问题，一直在不断发展。遗憾的是，至今多数药物针对精神分裂症阴性症状，认知方面及残留阳性症状（即急性发作后，尽管主要症状得到缓解，但仍然残留一些症状，如片段的幻觉及零散的妄想等）的治疗效果仍不尽如人意，精神分裂症患者的临床需求未能得到充分满足，疾病负担依然巨大。因此，临床上迫切需要新型抗精神病药来拓展精神分裂症的治疗选择，改善具有临床意义的转归。目前抗精神病药物的研发思路主要分为对成熟产品改良、复合制剂再创新、多巴胺作用靶点以及创新靶点的探索。其中不少药物展现出了令人鼓舞的初步证据，如调节胆碱能受体的药物等，有望为精神分裂症患者提供更好的治疗选择。

除了不断加深对于精神分裂症生物学机制的理解外，也需有效控制安慰剂效应，采用准确率高且更加客观的评估方式应用于临床。例如，采用数字化工具来提高临床试验中对于症状评估的有效性和精准度，从而提高临床评价的质量，有望检测出研究药物与安慰剂之间的差异。

此外，新的药物开发途径，如表型筛选的药物研发途径（phenotypic drug discover，PDD）[21]，有望为非多巴胺抗精神病药研发带来希望。近几年，精神分裂症诊疗模式的改变也意味着不仅要关注患者症状的改善，还应注重患者功能水平的提高。以患者为中心的研发将成为未来研究的重点，综合考虑患者的特征、环境因素和诊疗反应，制定精准的个体化诊疗方案，将为精神分裂症患者带来更优的解决方案。创新研发的产品成功上市只是第一步，新药融入诊疗实践，成为临床最佳解决方案的一部分时，其临床价值才能充分彰显，未满足的临床需求也才能真正解决。

[参考文献]

[1] 倪尉，周和平，项光亚，等．非典型抗精神病药物的研究进展[J]. 医药导报，2010, 29(3): 342-346.

[2] 赵靖平，施慎逊．中国精神分裂症防治指南 [M]. 2 版．北京：中华医学电子音像出版社，2015: 5.

[3] Institute of health metrics and evaluation (IHME). Global health data exchange (GHDx)[EB/OL]. (2021-12-31)[2024-12-31]. http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool params=gbd-api-2019.

[4] Huang Y, Wang Y, Wang H, *et al*. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.

[5] Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, *et al*. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(6): 1296-1306.

[6] Hjorthøj C, Stürup A E, McGrath J J, *et al*. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(4): 295-301.

[7] Leucht S, Corves C, Arbter D, *et al*. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2009, 373(9657): 31-41.

[8] Lieberman J A, Stroup T S, McEvoy J P, *et al*. Effectiveness of

antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(12): 1209–1223.

[9] Kane J M, Correll C U. Optimizing treatment choices to improve adherence and outcomes in schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2019, 80(5): IN18031AH1C.

[10] 黄继忠 , 张明园 . 非典型抗精神病药治疗精神分裂症的临床应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析 , 2005, 5(2): 75–80.

[11] 张立勇 , 陈云芳 . 抗精神病药对精神分裂症患者认知功能的影响 [J]. 临床精神医学杂志 , 2005, 15(1): 21–22.

[12] Strange P G. Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects[J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(1): 119–133.

[13] Correll C U, Citrome L. Pharmacologic treatment of schizophrenia beyond dopamine receptor blockade-has its time come yet[J]. *JAMA Psychiatry*, 2024, 81(2): 118–120.

[14] Insel T R. Disruptive insights in psychiatry: transforming a clinical discipline[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(4): 700–705.

[15] Kaul I, Sawchak S, Walling D P, *et al*. Efficacy and safety of xanomeline-trospium chloride in schizophrenia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2024, 81(8): 749–756.

[16] 张海枝 , 陈会慧 , 刘长鹰 , 等 . 新型多靶点 5-羟色胺受体抑制剂 ITI-007[J]. 现代药物与临床 , 2016, 31(2): 250–254.

[17] Bugarski-Kirola D, Liu I Y, Arango C, *et al*. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of pimavanserin as an adjunctive treatment for the negative symptoms of schizophrenia (ADVANCE-2) in patients with predominant negative symptoms[J]. *Schizophr Bull*, 2025: sbaf034.

[18] Chen Z, Yu J, Wang H, *et al*. Flexible scaffold-based cheminformatics approach for polypharmacological drug design[J]. *Cell*, 2024, 187(9): 2194–2208.e22.

[19] Koblan K S, Kent J, Hopkins S C, *et al*. A non-D_2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16): 1497–1506.

[20] Koblan K, Hopkins S, Justine K, *et al*. O12.5. efficacy and safety of SEP-363856, a novel psychotropic agent with a non-D_2 mechanism of action, in the treatment of schizophrenia: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(Suppl 2): S199.

[21] Swinney D C, Anthony J. How were new medicines discovered[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(7): 507–519.



[本期栏目主编] 沈一峰：医学博士，主任医师，硕士生导师。现任上海市精神卫生中心药物临床试验机构办主任。美国临床研究专业协会认证研究医生，中国药学会药物临床评价研究专委会副主任委员。Rutgers New Jersey Medical School 高级访问学者（2015–2016 年）。从事精神心理疾病的临床评估和诊治研究 20 余年。以抑郁症和精神分裂症为代表，研发电子化量表和客观评价工具，探讨患者需求和偏好、不同治疗药物的暴露-效应关系、机制验证研究、药物基因组学特征、常见不良反应和相关因素。担任国家“重大新药创制”科技重大专项：精神药物新药临床评价研究技术平台副组长（2008–2020 年），主持科研项目 7 项，发表文章 80 余篇，H 指数 12。