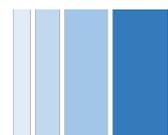


大健康与新医疗

BIG DATA Health
and New Medical

2024年
第02
期

上海科学技术情报研究所
上海市前沿技术发展研究中心
技术与创新支持中心(TISC)



精神分裂症研发近况

编者按

精神分裂症是一种严重的精神健康障碍，以思维异常、妄想和幻觉为主要特征，并常伴有古怪行为。这一疾病在全球范围内影响着大约1%的人口，是导致残疾的主要原因之一。精神分裂症对患者的日常生活、社会功能和寿命预期产生了深远的影响。深入研究有助于深化对疾病的理解，促进有效治疗策略的开发，改善患者生活质量，并降低其对家庭和社会的影响。本期简报将分别从发展情况、基础研究、药物研发方面梳理精神分裂症研发近况。

目 录

发展情况.....	3
抗精神病药物行业概述.....	3
抗精神病药物行业现状.....	5
基础研究.....	11
斯坦福大学利用 AI 算法识别精神疾病遗传密码.....	11
因斯布鲁克大学发现精神分裂症干细胞模型中的关键网络.....	13
浙江大学唐劲松团队在精神分裂症研究中取得新进展.....	15
药物研发.....	20
30 年内 FDA 批准的首个精神分裂症新药.....	20
中国精神分裂症新药研发持续推进，多款产品获进展.....	22

发展情况

抗精神病药物行业概述

1、症状

精神分裂症，简称精神分裂，精神分裂是一种机制未明的严重精神疾病，危害大、高复发、需长期服药。精神分裂症常有感知觉、思维、情感和行为等障碍，机制未明，症状表现主要分为阳性症状、阴性症状和/或认知障碍，危害大，且一年内复发率接近 80%，需长期服药。

精神分裂症患者的症状表现	
临床特征	临床表现
思维障碍	思维不连续，存在妄想
感知觉障碍	出现幻觉，语言性幻听为主
情感障碍	情感迟钝或平淡
意志行为异常	患者活动减少
紧张症	部分患者存在异常紧张的问题

资料来源：精神障碍诊疗规范，华经产业研究院整理

图 1 精神分裂症患者的症状表现

2、抗精神病药物分类

根据《精神分裂症防治指南（第二版）》，精神分裂症的主要一线前五大

用药为奥氮平、喹硫平、利培酮、阿立哌唑、帕利哌酮等。在治疗谵妄的临床研究显示，利培酮治疗组的不良反应为 4.8%，阿立哌唑 9.5%，氟哌啶醇 19%，奥氮平 42.9%。发表在《中国药房》的研究显示，体重增加副作用方面，阿立哌唑显著优于利培酮，两者又优于奥氮平和氯氮平；而体重增加是精神分裂症康复期的常见副作用，逐渐受到临床关注。2022 年中国抗精神病药物均为第二代抗精神病药物。

抗精神病药		第一代	第二代	第三代
药品		氟哌啶醇、氯丙嗪、奋乃静、舒必利	奥氮平、喹硫平、帕利哌酮、利培酮、氯氮平、齐拉西酮等	阿立哌唑(安律凡、博思清(仿制))
机制		中枢神经多巴胺受体阻断剂	5-羟色胺和多巴胺受体双重拮抗剂	多巴胺D2受体部分激动剂
不良反应		锥体外系症状和神经内分泌方面的反应，如震颤、僵硬、面部抽搐、不规则心律、相对性低血压等。不良反应较为严重，导致患者的治疗依从性差。	主要集中在代谢方面，如体重增加、高血糖等。	主要为消化道方面，如厌食、恶心、呕吐、肠胃炎、吞咽困难、胃肠胀气等

资料来源：公开资料，华经产业研究院整理

图 2 第一二三代抗精神病药对比

3、抗精神病药物行业政策

抗精神病药物是属于国家鼓励和发展的行业。近年来，国务院、政府主管

部门出台了一系列振兴及规范生物医药及抗精神病药物行业发展的产业政策。

在此背景下，行业政策的支持和引导将会进一步推动我国抗精神病药物快速发展。

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 华经情报网 专业严谨 · 客观科学 </div>	
中国各省市抗精神病药物相关产业政策	
政策名称	相关产业政策
《严重精神障碍管理治疗工作规范（2018年版）》	对于治疗依从性差，家庭监护能力弱或无监护的患者，推荐采用长效针剂治疗。
《广东省进一步加强精神卫生服务体系建设实施方案》	要求强化公共卫生经费保障，完善严重精神障碍患者有关治疗药物免费政策。在省级政策指引下，各地响应政府号召，积极开展各项惠民政策。
《应用第二代长效针剂治疗精神分裂症患者项目试点工作方案》	对服药依从性差、家庭监护能力弱或无监护能力、病情不稳定或3级以上的精分患者使用长效针剂治疗。治疗费用按比例报销；医保报销后的自付部分，由区市财政“一站式”补偿。
《四川省严重精神障碍患者应用第二代长效针剂门诊治疗试点工作方案》	明确指出，符合条件的患者在定点医疗机构使用长效针剂的药物费用和必要检查费用，按照基本医保、大病补充、医疗救助三重保障的顺序进行报销后，剩余部分由试点经费负担。
《精神分裂症患者免费使用长效针剂社区管理治疗创新项目》	符合条件的患者使用长效针剂可享受免费政策（含药费、一般诊疗费、注射费、体检费等）。
《关于印发云南省精神分裂症患者应用第二代长效针剂门诊治疗项目试点工作方案》	试点工作陆续在云南省昆明市、文山州、保山市、临沧市、曲靖市、昭通市、红河州等各地州开展。
《上海市社区严重精神障碍患者使用长效治疗药物工作方案》	对于登记在册符合条件的严重精神障碍患者，可自愿申请长效针剂治疗服务，使用长效治疗药物费用除医保外自负部分由政府专项资金支付，个人全免费。
《精神分裂症患者应用第二代长效针剂治疗项目》	该项目作为一项惠民项目，已纳入国家卫生健康委国家基本药物目录和国家医保局基本医疗保险目录内，纳入项目后的长效抗精神病药物治疗的费用报销将实施「一站式服务」。
《天津市加强精神卫生综合管理工作实施方案》	做好患者救治救助，实现应助尽助：对治疗依从性差、高风险、弱监护的严重精神障碍患者实施免费长效针剂治疗，所需经费由属地财政专项经费支出。做好持证贫困精神障碍患者救助工作。
《第二代长效针剂维持治疗精神分裂症试点项目》	该项目可减轻患者和家属的经济负担，解决甘肃省患者服药依从性差等问题，减少患者肇事肇祸事件的发生。

资料来源：公开资料，华经产业研究院整理
www.huajing.com

图 3 中国各省市抗精神病药物相关产业政策

资料来源：<https://www.163.com/dy/article/JAR27R4P05387IEF.html>

抗精神病药物行业现状

(1) 精神分裂患者

根据世界卫生组织的估计，精神分裂症影响到全球约 2400 万人。2022 年，中国精神分裂症患者人数达到约 824.9 万例，从 2017 年到 2022 年复合年增长率为 1.5%；预计 2025 年患病人数将达到 860.4 万例，到 2030 年患病人数将达到 918.2 万例，其复合年增长率为 1.3%。



图 1 2022-2030 年中国精神分裂症患者例数情况

(2) 抗精神病药物行业产业链

抗神经病药物行业产业链上游主要为精神病药物原料及其他药用辅料供应

商；中游为药品生产企业、流通企业，包括抗神经病药物的研发、生产制造及销售；下游为主要供应场所，将抗神经病药物供应至精神分裂患者及家属。



图 2 抗精神病药物行业产业链图谱

(3) 全球抗精神病药物市场规模

精神分裂症一旦确认就要选择治疗。一旦确定精神分裂症的诊断，尽早开始抗精神病药物治疗，根据评估，权衡疗效和安全性，选择适宜于患者个体化的抗精神病药单一用药治疗。全球精神分裂症药物市场规模有望于 2023 年的 81.8 亿增长至 2032 年的 129.7 亿美金。全球精神分裂症药物的市场规模有望于 2023 年的 81.8 亿美金增长至 2032 年的 129.7 亿美金，年复合增长率 5.4%。

2023年-2032年全球抗精神病药物市场规模情况

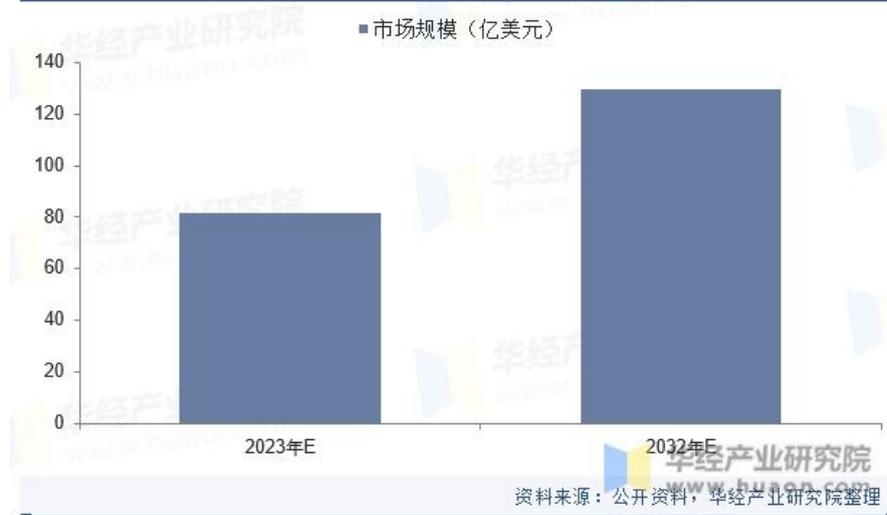


图 3 2023-2032 年全球抗精神病药物市场规模情况

(4) 中国抗精神病药物市场规模

精神分裂症常有感知觉、思维、情感和行为等障碍，机制未明，症状表现主要分为阳性症状、阴性症状和/或认知障碍，危害大，且一年内复发率接近80%，需长期服药，在中国抗精神病药物销售额前五均为二代药物。中国抗精神病药物 2022 年市场规模 87.47 亿元，抗精神病药整体市场规模较为稳定，去除疫情影响，近五年国内市场规模年均约 35 亿元。



图 4 2018-2022 年中国抗精神病药物市场规模情况

(5) 给药途径

截至 2023H1，阿立哌唑国内已获批的剂型包括片剂、口崩片、口服液、胶囊剂、口溶膜、及进口注射剂。出于各种实际原因，口服抗精神病药通常作为一线处方，但长效注射抗精神病药才是解决依从性以及有效治疗和预防复发的方法。近年来随着国内长效剂型的研发上市，注射剂型快速抢占口服剂型市场。2022 年注射剂型的样本医院销售额约 3 亿元，同比增长 64%，占抗精神病药整体市场的 10%；2023 年上半年抗精神病药口服及注射剂分别占抗精神病药整体市场的 88%、12%。



图 5 2017-2023 年 H1 中国样本医院抗精神病药销量结构及增速

(6) 院端销量

在目前的临床中，主流用药主要为二代抗精神病药物，然而现有药物具有锥体外系综合征等副作用，显著影响患者生活质量。随着 KarXT 在三期临床展现的出色获益以及良好安全性，全新机制药物已有望为患者带来更好的症状改善以及安全性保证。2017-2022 年国内样本医院抗精神病药销售额由 34 亿元上

升至 30 亿元，2022 年销售额同比增长 1.40%。

2017-2022年中国抗精神病药院端销量情况



图 6 2017-2022 年中国抗精神病药院端销量情况

(7) 细分市场

2022 年中国抗精神病药物销售额前五分别为奥氮平、帕利哌酮、喹硫平、利培酮和阿立哌唑，均为第二代抗精神病药物，因为二代药物有着更好的疗效和安全性。随着精神病患者率逐年提升，2022 年中国抗精神病药奥氮平院端销售占 27%。

2017-2022年中国抗精神病药院端销售格局情况

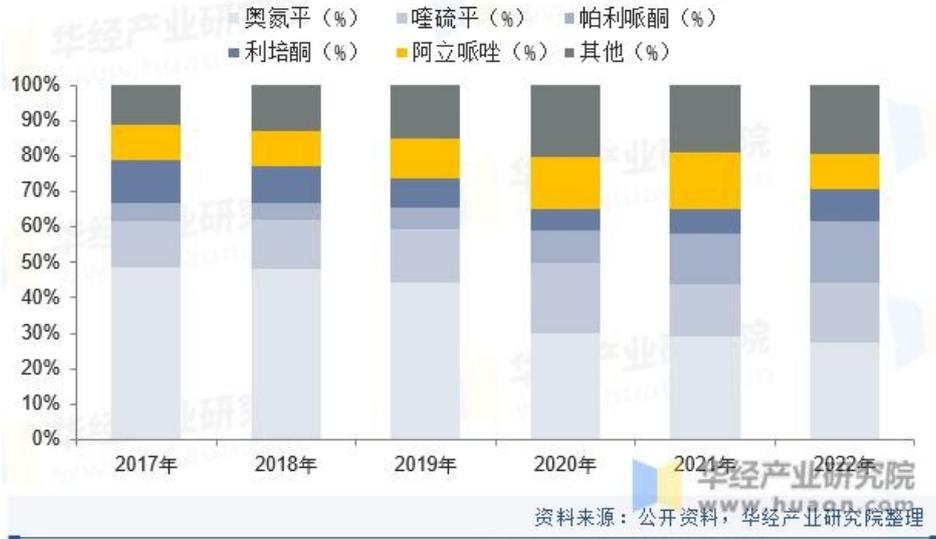


图 7 2017-2022 年中国抗精神病药院端销售格局情况

(8) 抗精神病药物行业重点企业

抗精神病药长效制剂，可提高患者依从性，显著降低精神分裂症患者的住院率，是预防复发的重要治疗策略。随着抗精神分裂症药原研专利陆续到期，各大厂商发力长效制剂，让销售额迎来第二春。2022 年强生帕利哌酮长效性销售额为 41.4 亿美元，在口服剂型的基础上，强生后续开发了一月一次、三月一次和六月一次的肌肉注射剂型，更长的用药周期以及稳定的疗效成功延长了帕利哌酮的生命周期，强生帕利哌酮肌肉注射剂型 2022 年依旧实现营收 40 亿美元，实现了帕利哌酮销售额的持续上涨。非典型抗精神分裂症药物阿立哌唑在

遇专利悬崖后也依靠长效剂型销售额保持稳定增速，2022 年大冢阿立哌唑长效剂型销售额为 12.46 亿美元。



图 8 2012-2022 年全球抗精神病药销售额情况

资料来源：<https://www.163.com/dy/article/JAR27R4P05387IEF.html>

基础研究

斯坦福大学利用 AI 算法识别精神疾病遗传密码

斯坦福大学医学院的研究人员开发了一种基于 AI 的方法来识别人类基因组中的复杂结构变异，揭示了影响精神分裂症和双相情感障碍等精神疾病的遗传因素的见解。

该研究利用了来自全球 4,000 多个基因组的全基因组测序数据，突出了与人类进化相关的大脑相关基因和区域的变异。这种先进的基因分析可以提高我们对遗传性精神疾病的理解，从而更准确地了解疾病机制和治疗途径。

全基因组测序是目前最先进的遗传密码读取技术，可有效检测简单的变异。然而，它难以应对更复杂的结构变化。由斯坦福大学医学院领导的一项新研究开发了一种人工智能驱动的方法，现在可以在全基因组测序数据中识别这些复杂的结构变异。

这项研究最近发表在《细胞》杂志上，它使用来自全球的 4,000 多个人类基因组创建了一个复杂结构变异目录。这些变异通常发生在控制大脑的基因中，并存在于与人类进化相关的基因组区域。研究人员还表明，一些复杂的结构变

异会影响大脑相关基因中包含的指令在被诊断患有精神分裂症或双相情感障碍的人的大脑中读出的方式。

“这项工作是弄清楚精神疾病的遗传和分子基础的重要一步，并表明与大脑相关的疾病以及具有很强遗传成分的一般疾病应该进行复杂的结构变异分析，”该研究的资深作者、精神病学和行为科学副教授 Alexander Urban 博士说，和遗传学。“任何全基因组序列都应该通过这种新算法运行;这将使我们能够在数据中挖掘出当前被忽略的重要答案。

Urban 和 Wing Wong 博士是 Stephen R. Pierce Family Goldman Sachs 科学与人类健康教授以及统计学和生物医学数据科学教授，是共同资深作者。

新算法在数十个完整的人类基因组上进行了训练，在识别复杂结构变异（可能包括长段 DNA）方面具有 95% 的准确率。右侧的染色体具有复杂的结构变异——缺失的 DNA 片段（B，橙色）和一段向后翻转的 DNA（C，紫色）——而左侧的染色体则没有。

到目前为止，在人类基因组中发现的几乎所有变异都很简单。但新算法的输出显示，每个基因组也有 80 到 100 个复杂的结构变异。该算法发现了 8,000

多个不同的复杂结构变体，其长度在 200 到 100,000 个碱基对之间。许多变异位于调节大脑发育和功能的基因组区域。研究人员更仔细地研究了这些变异是否与精神疾病有关。

轻松发现和研究复杂结构变异的能力可能有助于解释基因组中的哪些改变导致可遗传的精神疾病。该研究检查了两种这样的疾病，精神分裂症和双相情感障碍。全基因组关联研究（称为 GWAS）已经确定了基因组中许多存在被诊断出患有精神疾病风险的位置。但 GWAS 结果未能以足够的细节来解释遗传风险以采取行动。

“我们在鉴定精神疾病的遗传成分方面取得了惊人的进展，但仍缺少一些重要的东西，”厄本说。“GWAS 结果告诉我们，与疾病相关的一些 DNA 变化位于基因组中的位置。但来自 GWAS 的信息有些模糊。这就像知道一本书的第 118、237 和 304 页有错误一样。但我们不知道他们是什么样的错误，也不知道其中涉及哪些词。

研究人员对 ARC-SV 算法的输出进行了测试。他们使用全基因组序列结合来自健康个体和被诊断患有精神分裂症或双相情感障碍的人的 100 多个死后脑

组织样本的基因表达测量值，以研究复杂的结构变异可能造成的影响。这些变体往往位于已知与患精神分裂症或双相情感障碍风险相关的 GWAS 位置附近或重叠。复杂的结构变异还影响了附近基因的表达方式——改变了 DNA 中包含的指令的读数——这表明这些变异可能导致这种疾病。

“识别和研究复杂的结构变异将使我们更深入地了解 DNA 的变化方式，并将提供分子线索，从而可以绘制导致疾病和疾病治疗的生物功能的轨迹，”精神病学和行为科学讲师 Bo 周博士说，也是该研究的第一作者。

资料来源：https://m.baidu.com/bh/m/detail/ar_9930580106302724887

因斯布鲁克大学研究发现精神分裂症干细胞模型中的关键网络

2024 年 4 月 29 日，奥地利因斯布鲁克大学 Frank Edenhofer 团队在 *Molecular Psychiatry* 发表“Integrative metabolomics-genomics analysis identifies key networks in a stem cell-based model of schizophrenia”揭示了综合代谢组学-基因组学分析确定了精神分裂症干细胞模型中的关键网络。

精神分裂症（SCZ）是一种神经精神疾病，由遗传和环境因素的组合因素

引起。尽管有研究表明它与对多巴胺和谷氨酸等神经递质的异常反应有关，但该疾病背后的病因尚不明确。在该研究中，作者旨在探索基于患者来源的诱导多能干细胞（iPSCs）的 SCZ 模型中转录组和代谢组之间的相关性。为此，诱导多能干细胞向皮质神经元分化，并在不同的发育阶段采集样本，通过 RNA 测序和靶向代谢组学对样本进行分析。作者观察到 SCZ 样品中谷氨酸脱羧酶编码基因 GAD1 和 GAD2 及其蛋白产物 GAD65/67 及其生化产物 GABA 的下调。鸟氨酸脱羧酶的抑制导致了 GABA 水平的进一步下降，这表明鸟氨酸/腐胺途径的代偿性激活是 GABA 产生的另一种途径。这些发现表明，在 SCZ 的早期神经发育阶段，发生了皮质兴奋性/抑制性动力学失衡。

将受影响患者的成年体细胞重编程为诱导多能干细胞，采用各种方法进行疾病建模。从神经元分化的 6 个时间点中提取样本。在诱导多能干细胞阶段（第 0 天；d0 天），细胞表达多能性标记物，表现出诱导多能干细胞的特征形态。随后，通过暴露于神经诱导介质（NIM），细胞被引导形成一个紧密排列的神经上皮片（NES）样结构，其中包含调节 WNT 和 TGF β 通路的小分子。在

该阶段存在的神经祖细胞 (NPCs) 表达 SOX1 和 SOX2 (d7) 。用 FGF2 短时间处理后，NPC 群体的扩增产生了增殖标记物 Ki67 和神经干细胞标记物 PAX6。有趣的是，在 d50-100 之间观察到的神经元中谷氨酸能标记物囊泡谷氨酸转运体 1 (vGLUT1) 和谷氨酸脱羧酶 65/67 (GAD65/67) 均呈阳性。

作者对来自皮质分化的样本进行了定量的靶向代谢组学分析评估 SCZ 依赖的代谢异常。为了评估皮质分化过程中的代谢组学动态，进行了短时间序列表达 (STEM) 模式时间分析。图谱显示，在 SCZ 样本中总共富集了 25 个代谢物。对皮质分化过程中代谢物的 STEM 模式分析显示，对照组和 SCZ 组的下降轨迹显著富集。可以根据基因表达水平和代谢丰度的变化来研究皮质分化不同发育阶段的全局分子变化。

作者通过靶向 LC-MS 分析，更全面地探索了 SCZ 样本中 GABA 的失调。此外，为了研究腐胺在 SCZ GABA 生物合成中的作用，使用依氟鸟氨酸 (DFMO) 进行细胞治疗，DFMO 是一种干扰腐胺生物合成的 ODC1 抑制剂。与对照组相比，观察到 SCZ 细胞系中的 GABA 水平仅略有降低。然而，DFMO

处理导致 SCZ 样品和上清液中 GABA 水平明显降低，而对照品系不受影响。这一结果表明，SCZ 系的 GABA 生物合成更容易依赖于非典型的腐胺途径。与 SCZ 样本相比，对照细胞系中的谷氨酸显著降低，独立于 DFMO 处理。作者对同时使用对照和 SCZ 细胞培养的 d27 样本进行了 ICC 染色。发现与对照组相比，SCZ 样本中的 GAD65/67 明显降低。

作者采用了一个基于 iPSC 的神经元分化模型来研究 SCZ 病理中的早期神经发育缺陷。研究阐明了 GABA 失调和体外神经发育早期的代偿机制的参与，暗示了兴奋/抑制回路的早期失衡。研究的发现将有助于加深对 SCZ 和其他精神疾病的理解，并有可能为开发新的治疗干预措施奠定基础。

资料来源：https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_27253739

浙江大学邵逸夫医院唐劲松团队在精神分裂症研究中取得新进展

2023年11月，浙江大学医学院附属邵逸夫医院精神卫生科唐劲松教授团队等在 *Clinical and Translational Medicine* (IF=10.6) 杂志在线发表了最新研究成果“Identification and functional analysis of circulating extrachromosomal circular DNA in schizophrenia implicate its negative effect on the disorder”。这项研究针对精神分裂症患者染色体外环状 DNA 的鉴定和功能分析及其对精神分裂症的负性影响进行探索。

染色体外环状 DNA (eccDNA) 是一种来源于线性染色体的环状 DNA 分子，其在精神分裂症 (SCZ) 中的特征和潜在功能尚不清楚。研究利用 Circle-seq 方法探讨了来自 10 名慢性 SCZ 患者和 17 名健康对照的血浆来源的 eccDNA 的特征。然后通过生物信息学和实验分析研究了 SCZ 过表达的携带基因片段的 eccDNA (eccGene) 的分子作用。

该研究在健康对照和 SCZ 血浆样本中分别鉴定出 7717 个和 7423 个 eccDNA 基因座。两组之间的绝对数和每百万映射读数的 eccDNA 计数具有可比性。大

多数外显子 DNA 的长度小于 2kb，在 197bp、363bp、555 和 747bp 左右有四个主峰。这些 eccDNA 的 GC 含量高于平均基因组分布的 GC 含量，表明循环 eccDNA 的产生不是随机的。同时，两组染色体中 eccDNA 的产生频率具有可比性。然而，不同染色体的 eccDNA 生成趋势不同。

eccGene 显示出转录 RNA2 的潜力，并产生功能性 si-样 RNA，从而抑制其宿主基因。在该研究中，研究者在健康对照组中鉴定了 26 个差异 eccGene，在慢性 SCZ 组中鉴定出 211 个差异 eccGene。研究者鉴定了 TAOK2 基因，而在健康对照特异性 eccGene 集中未发现重叠基因。综合基因组学查看器显示的 eccTAOK2 的读数分布显示，在 SCZ 中检测到的五个 ecctaok1 中，有三个来自 TAOK2 基因的内含子 1，而另外两个来自内含子 8)。

有趣的是，研究者发现 TAOK2 基因的全长在马、牛、狗、大熊猫、大鼠和海豚等动物中显示出非常高的序列保守性，但在鸟类、Sarcopteryii 或鱼类中却没有。鉴于 TAOK2 在许多器官中广泛表达，高度保守的 TAKO2 基因表明，不仅 TAOK2 编码序列，而且其内含子可能在哺乳动物的整体发育中发挥关键作用。

最后，研究者通过外向聚合酶链式反应（PCR）和 eccDNA 连接位点的 Sanger 测序，验证了相应样本中 SCZ 过度表达的 eccGene 的存在，包括四个 eccTAOK2、一个 eccDNMT3B、两个 eccJAG1 和两个 eccSIRT5。

为了进一步研究 eccTAOK2 的调节功能，研究者使用连接酶辅助的小圈积累（LAMA）策略合成了两个携带 TAOK2 内含子 1 或内含子 8 片段的 eccDNA。核酸外切酶和单限制性核酸内切酶消化都证明了 LAMA 产生的人工 eccTAOK2s 的圆形结构和高纯度。两种 eccTAOK2 的转染导致 SH-SY5Y 和 U-251MG 细胞系中 TAOK2mRNA 水平的下调。将在 3'UTR 处含有全长 eccTAOK2#1 和#2 序列的 Renilla 萤光素酶基因与人工 ecctaok1 共转染，用于 U-251MG 细胞中的双萤光素酶测定。EccTAOK2#1 和 EccTAOK2#2 分别抑制携带内含子起源序列的肾萤光素酶 48.5%和 69.1%。这些结果表明，携带内含子序列的 eccTAOK2 能够抑制 TAOK2mRNA 的表达，这一过程可能依赖于靶向前 mRNA 内含子部分的调节 RNA 的产生。

为了评估 SCZ 衍生的 eccDNA 对神经细胞的影响，研究者将人工

eccTAOK2 转染 U251MG 细胞，然后进行 RNA-seq 分析。在 eccTAOK2#1 转染组中共鉴定出 111 个差异表达基因 (DEG) (46 个下调基因和 65 个上调基因) GO 富集分析强调了免疫相关的生物学过程，KEGG 分析显示，这些 DEG 在两种主要的信号通路中富集：“TNF 信号通路”和“细胞因子-细胞因子-受体相互作用”。这些结果表明，eccTAOK2 可以失调神经衍生细胞中的免疫相关生物过程，表明 eccDNA 对 SCZ 脑的潜在负性影响。

总之，该研究描绘了 SCZ 的循环 eccDNA 图谱，并强调了 eccTAOK2 的调节功能及其对细胞免疫过程的影响，强调了 eccDNA 生物学及其作为诊断和监测 SCZ 的非侵入性生物标志物的潜在作用。

资料来源：<https://cj.sina.com.cn/articles/view/5803416260/159e91ac4019013nhd>

药物研发

30 年内 FDA 批准的首个精神分裂症新药

2024 年 9 月 26 日，美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了



Cobenfy (xanomeline 和 trospium chloride) ，这款药物成为 30 年来首个获批用于治疗成人精神分裂症的新药。Cobenfy 的批准引起了医学界的广泛关注，尤其是在精神分裂症的治疗上，传统的抗精神病药物效果有限且副作用较多。

Cobenfy 的推出，可能为患者提供一个更有效且副作用更小的治疗选择。然而，尽管这一药物在临床试验中取得了积极结果，专家们仍然提醒，药物的长期安全性和效果仍需进一步评估。

Cobenfy 的创新治疗机制

精神分裂症作为一种常见的精神障碍，通常伴随着幻觉、妄想、情感淡漠、认知障碍等症状。传统的抗精神病药物通常通过阻断大脑中的多巴胺受体来减轻幻觉和妄想，但这些药物在改善其他症状，如情感平淡、动机低下等方面效果有限，并且往往伴随有显著的副作用，包括体重增加、代谢紊乱和运动障碍等。Cobenfy 的治疗机制与传统药物不同，它并不直接作用于多巴胺系统。相反，Cobenfy 的主要成分 xanomeline 通过激活大脑和全身的 M1 和 M4 乙酰胆碱受体，调节因精神分裂症导致的神经回路异常。乙酰胆碱受体在大脑中发挥着

重要的作用，参与调节认知、情感和运动等功能。通过这一新的机制，Cobenfy 有望改善传统药物难以触及的认知和精神症状。

另外，Cobenfy 还添加了 trospium chloride，这一成分的作用是减少 xanomeline 使用时可能出现的一些副作用，如心率减慢、低血压、消化问题等。通过这种配方，Cobenfy 在提高疗效的同时，力求降低不良反应的风险。

临床试验结果：Cobenfy 的疗效

Cobenfy 的疗效主要来源于两项三期临床试验的结果。第一项试验为期五周，招募了 251 名来自美国的精神分裂症患者。试验结果显示，服用 Cobenfy 的患者在症状减轻方面显著优于安慰剂组。第二项试验同样为期五周，包含了 256 名来自美国和乌克兰的患者，这项试验也证实了 Cobenfy 在减轻精神分裂症症状方面的显著效果。

这些临床试验结果令人振奋，尤其是考虑到 Cobenfy 在改善传统抗精神病药物难以触及的症状方面的潜力，如情感淡漠、认知障碍等。尽管这些试验的时间较短，且样本量有限，但初步数据表明，Cobenfy 有望成为治疗精神分裂症的新选择。



Cobenfy 的副作用与安全性问题

尽管 Cobenfy 在临床试验中表现出色，但我们不能忽视其副作用和潜在的安全性问题。FDA 指出，Cobenfy 不适用于肝功能受损的患者，因为该药物可能会导致肝损伤。此外，Cobenfy 主要通过肾脏排泄，因此对于中度至重度肾功能不全的患者也不推荐使用。此外，Cobenfy 还可能引起尿潴留，因此不适用于已患有尿潴留的患者。

常见的副作用包括：

便秘 (21%)

消化不良 (19%)

恶心 (19%)

头痛 (14%)

呕吐 (14%)

高血压 (10%)

此外，Cobenfy 还可能引起胃肠蠕动减缓、面部和喉部水肿、眼内压升高（对于青光眼患者尤为危险）等问题。虽然这些副作用在临床试验中得到了记录，但需要强调的是，这些试验的时间较短，药物在长期使用中的副作用尚未

完全明确。

Cobenfy 的价格

关于 Cobenfy 的价格，据报道，Bristol Myers Squibb 公司表示，对于没有保险的患者，Cobenfy 的月度药物费用大约为 1850 美元。虽然 Cobenfy 为精神分裂症患者提供了新的治疗选择，但其昂贵的价格可能对一些患者的经济负担造成压力。在选择是否使用该药物时，患者应考虑自身的经济状况以及是否有足够的保险覆盖。

精神分裂症治疗中的挑战

精神分裂症是一种复杂的精神疾病，给患者的生活带来了巨大影响。由于其症状具有高度异质性，每个患者的病情表现都不相同，这使得治疗变得复杂。传统的抗精神病药物虽然在缓解幻觉和妄想方面有效，但它们对情感障碍、认知障碍等症状的治疗效果有限。此外，这些药物常常伴随有诸多副作用，导致患者的依从性成为治疗中的一大难题。

Cobenfy 的批准为精神分裂症的治疗带来了新的希望，尤其是在改善认知障碍和情感症状方面显示出了较好的效果。尽管如此，正如许多医学专家所指

出的，药物治疗并非一成不变的“万能药”，每个患者的反应可能会有所不同。

Cobenfy 作为一种新型药物，尽管为患者提供了新的选择，但我们仍然需要更多的长期数据来评估其疗效和安全性。

Cobenfy 的 FDA 批准无疑是精神分裂症治疗领域的一个重要进展，它为那些受到传统药物副作用困扰的患者提供了新的希望。然而，任何新药的上市都需要经过充分的时间验证，以确保其长期疗效和安全性。尽管 Cobenfy 展示了其在改善精神分裂症症状方面的潜力，但专家们仍建议在使用该药物时保持谨慎，尤其是在长期使用的安全性和耐受性尚未完全明确的情况下。对于患者和临床医生而言，Cobenfy 的出现提供了一个新的治疗选择，但我们仍需等待更多的临床数据，以确保这一新药能为患者带来真正的益处。

资料来源：<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1819479337018045692&wfr=spider&for=pc>

中国精神分裂症新药研发持续推进，多款产品获进展

近期，中国在精神分裂症治疗领域取得了令人瞩目的多项进展。六月份，就有三款精神分裂症疗法相继在中国获批上市，为患者带来了新的治疗选择。



进入七月，又有至少两款采用新机制的精神分裂症药物在中国获批进入临床试验阶段，这无疑为该领域的研发注入了新的活力。

再鼎医药与百时美施贵宝联合研发的 KarXT，作为一种潜在“first-in-class”毒蕈碱类抗精神病药物，正在改变精神分裂症的治疗格局。该药物通过独特的作用机制，成为数十年来首个新机制药物，有望为精神分裂症患者带来新的治疗选择。在中国，再鼎医药拥有 KarXT 在大中华区的开发、生产和商业化权益，目前正在开展 3 期桥接注册研究，并预计未来 12 个月内向中国 NMPA 提交上市申请。

此外，勃林格殷格翰研发的新型甘氨酸转运蛋白 1 (Gly-T1) 抑制剂 Lclepertin，也显示出治疗精神分裂症的潜力。通过抑制 Gly-T1，Lclepertin 能够改善 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的功能减退，从而发挥治疗作用。NMDA 受体功能低下导致的谷氨酸能途径异常，是精神分裂症和阿尔茨海默病发病的共同病理原因之一。因此，Lclepertin 有望为这些疾病的治疗提供新的思路和方法。

目前，Lclepertin 的全球 3 期临床试验正在有序推进，中国同步参与其中。



2021年5月，美国FDA基于其2期临床试验的积极结果，授予Lcilepertin治疗精神分裂症的突破性疗法认定。同年6月，中国CDE也将其纳入突破性治疗品种，用于治疗与精神分裂症相关的认知障碍（CIAS）。

根据中国药物临床试验登记与信息公示平台，Lcilepertin有3项针对精神分裂症的临床研究正在进行中，包括两项3期疗效和安全性试验研究（已招募完成）和一项长期安全性延长试验（仍在招募中）。

此外，翰森制药的HS-10380片、京新药业的JX11502MA片以及灵北制药/恩华药业的Lu AF35700/NHL35700也在精神分裂症治疗领域取得了进展。这些药物分别处于不同的研发阶段，但都显示出治疗精神分裂症的潜力。该产品能够特异地结合多巴胺受体、血清素受体以及肾上腺素受体，并且对多巴胺D1受体的亲和力超越D2受体，从而有望减少诸如锥体外系反应和高泌乳素血症等副作用的出现。在2021年11月，恩华药业与灵北制药携手合作，恩华药业获得了Lu AF35700在大中华区的独家权益。此外，一项评估NHL35700在治疗精神分裂症方面的疗效与安全性的2期临床试验目前正在中国进行中。

同时，中泽医药的ZZ6398也在精神分裂症的创新药研发领域崭露头角。



这款产品是一款 D2、D3、5-HT1A 和 5-HT2A 四个受体的泛拮抗剂，其独特的作用机制使得它能够同时改善精神分裂症的阳性、阴性和认知症状。目前，中泽医药正开展一项 1b/2a 期临床研究，以评估 ZZ6398 在精神分裂症患者中的安全性、耐受性、药代动力学及有效性。值得一提的是，中泽医药的产品管线中还有另外三款处于临床前阶段的精神分裂症在研药物，分别针对 DA/5-HT、免疫和神经发育等不同靶点和作用机制。

另一方面，默沙东 (MSD) 的 MK-8189 也备受瞩目。这款药物是一款磷酸二酯酶 10A (PDE10A) 的选择性抑制剂，其作用机制与精神分裂症的发病机制密切相关。PDE10A 在人脑纹状体中大量表达，而纹状体的异常输出与精神分裂症的阳性症状如精神病、幻觉和妄想等紧密相关。临床前研究显示，PDE10A 抑制剂有望缓解多巴胺能和谷氨酸能功能障碍，预示着 MK-8189 不仅可能改善精神病症状，还可能对认知障碍具有广泛的治疗效果。目前，MK-8189 已在健康人群和精神分裂症患者中完成了多项 1 期试验，并正在全球范围内开展 2 期临床研究。



一项评估 MK-8189 在健康中国受试者中的安全性、耐受性和药代动力学的多次给药临床研究已经圆满结束。此外，绿叶制药的 LY03020 也备受关注。这款药物是一款创新的双靶点激动剂，针对 TAAR1 和 5-HT₂CR，旨在为精神分裂症和阿尔茨海默病精神病性障碍提供新的治疗选择。近日，该产品已在中国获批临床，并已启动单次剂量递增的 1 期临床研究。临床前研究显示，LY03020 不仅能显著改善精神分裂症的阳性、阴性症状和认知障碍，还能减少锥体外系反应等不良反应，为患者带来新的治疗希望。同时，恩华药业的 NH300231 肠溶片也在精神分裂症治疗领域展现出潜力，其作用机制独特，结合了 5-HT₂A 受体拮抗和多巴胺受体调节的双重功效，为患者提供更多治疗选择。

根据恩华药业此前公告，NH300231 作为其自主研发的 1 类新药，展现了独特且新颖的药理机制，成为新一代非典型抗精神分裂症药物。该药物不仅是一种 5-HT₂A 受体拮抗剂，还是多巴胺受体的有效调节剂，并且对 5-HT₂A 受体的拮抗作用明显强于多巴胺 D₂ 受体，同时还能抑制五羟色胺转运体的活性。临

床前试验结果显示，NH300231 在多种精神分裂症动物模型中均展现出显著的药效。目前，恩华药业正在中国进行一项 1 期临床研究，旨在评估单次口服 NH300231 的安全性、耐受性以及药代动力学特性。

此外，中国科学院上海药物研究所与旺山旺水生物医药共同开发的 TPN672 也备受瞩目。这款在研抗精神分裂症药物具有双向调节多巴胺受体的独特作用，同时还能作用于 5-羟色胺受体和 5-羟色胺转运体，从而实现对中枢神经系统功能的平衡调节。临床前研究显示，TPN672 在改善精神分裂症阴性症状和认知功能方面表现出色。该产品已于 2017 年 5 月在中国获批临床，并已完成两项 1 期临床研究。目前，还有一项评价 TPN672 片在精神分裂症患者的 1b 期临床研究正在进行中。

同时，礼来/索元生物联合开发的 DB103 (pomaglumetad methionil) 也备受期待。这款药物作为一款强效的 mGlu2/3 受体激动剂，被开发用于治疗精神分裂症，其靶点是谷氨酸受体。该产品已在中国获得 NMPA 批准，并启动了国际多中心临床试验。

在早期精神分裂症患者中，1b 期研究已围绕 NS-136 的安全性、耐受性和药



代动力学展开，并已圆满结束。这款药物由纽欧申医药研发，作为一种新型选择性毒蕈碱型乙酰胆碱 M4 受体正向变构调节剂，其独特的作用机制备受瞩目。

此前，NS-136 片已在澳大利亚启动 1 期临床研究，并在中国获得 IND 批准，标志着其精神分裂症治疗潜力的进一步认可。

同样，恩华药业、翰森制药、绿叶制药以及旺山旺水生物等企业也在精神分裂症治疗领域积极布局。恩华药业的 CY150112 片、翰森制药的 HS-10509 片、绿叶制药的 LPM526000133 富马酸盐胶囊以及旺山旺水生物的 VV119 胶囊，均已进入中国临床研究阶段，期待能为精神分裂症患者带来更多治疗选择。

资料来源：<https://blog.gdeltproject.org/bluedots-alerting-system-sent-one-of-the-earliest-coronavirus-alerts/>



地址：上海市永福路 265 号

邮编：200031

编辑：华晶晶

责编：陈晖

编审：林鹤

电话：021-64455555

邮件：istis@libnet.sh.cn

网址：www.istis.sh.cn