

精神分裂症的药物治疗进展

朱梓晞¹,李则挚¹,宁玉萍²

(1.广州医科大学附属脑科医院营养与代谢精神科,广州 510370;
2.广州医科大学附属脑科医院老年神经科学中心,广州 510370)

[摘要]精神分裂症是导致严重精神残疾的重性疾病之一,给社会、患者及其家属带来了重大负担。随着科技进步,不仅传统药物有了新的用法,而且新型药物的涌现也提供了更个体化和有效的治疗选择,如占诺美林-曲司氯铵(xanomeline-trospium, KarXT)、Emraclidine 和微量胺相关受体 1(trace-amine-associated receptor 1, TAAR1)调节剂等。本文将深入研究这些药物的临床应用疗效及治疗机制,以及新药物引入也带来治疗领域的挑战,如药物的停药时间、不良反应和药物预测动物模型的建立等,并在最后提出这些挑战并展望未来研究方向。本文旨在探讨精神分裂症药物治疗方面的最新进展,为研究者和临床医生提供最新的参考。

[关键词]精神分裂症治疗;新型药物;药物治疗;治疗挑战

【中图分类号】R749.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-01-31

Advances in pharmacological treatment of schizophrenia

Zhu Zixi¹, Li Zezhi¹, Ning Yuping²

(1. Department of Nutritional and Metabolic Psychiatry, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University; 2. Geriatric Neuroscience Center, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University)

[Abstract]Schizophrenia is one of major mental disorders leading to severe mental disabilities, imposing a substantial burden on the society and patients and their families. Advances in science and technology have not only promoted the re-development of traditional medications, but also fostered the emergence of novel drugs like xanomeline-trospium, emraclidine, and trace amine-associated receptor 1, which offer more personalized and effective treatment options. This article delves into the clinical effectiveness and mechanisms of action of these drugs as well as the challenges from the introduction of new medications, such as drug discontinuation, side effects, and the establishment of animal models for drug prediction. Insights into future research directions are provided. We aim to explore the latest progress in schizophrenia medications, offering up-to-date references for researchers and clinicians.

[Key words]schizophrenia; novel drug; pharmacotherapy; treatment challenge

精神分裂症是导致精神残疾的首要疾病,影响了全球近 1% 的人口,是全球十大致残原因之一,给社会及患者和家属带来了沉重负担^[1]。流行病学调查显示,精神分裂症在患病率和年龄标准化患病率各为每 10 万人 23.6 例和 287.4 例^[2]。精神分裂症的临床表现主要以妄想、幻觉、形式思维障碍、紊乱行为、不适当情感和消极症状为主^[3],这种疾病的发生归因于遗传和环境因素相互作用。目前以药物治疗为主,但高达 40% 的患者对抗精神病药物治疗的反应不尽如人意^[4],不仅给患者带来额外的负担,也将带来极高的社会经济压力。

随着科学技术的不断进步,精神分裂症治疗领域也经历了深刻的变革。本文将探讨当前在精神分裂症药物治疗方面取得的最新进展(图 1),主要聚焦于新型药物。新型药物的涌现为精神分裂症患者带来了更为个体化和有效的治疗选择。除传统的多巴胺和 5-羟色胺受体的靶向药物外,精神分裂症的治疗发展见证了一系列作用机制更为丰富的新型药物的问世(图 2),如占诺美林-曲司氯铵(xanomeline-trospium, KarXT)、Emraclidine 和微量胺相关受体 1(trace-

作者介绍:朱梓晞,Email:zhuzixi60@163.com,

研究方向:精神病与精神卫生医学。

通信作者:宁玉萍,Email:ningjeny@126.com。

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(编号:2023A1515011728);

广州市卫生健康委员会资助项目(编号:2023C-TS26);

广州市医学重点学科资助项目(编号:2021-2023)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1046.020>

(2024-05-17)

amine-associated receptor 1, TAAR1) 调节剂等(图3),它们的独特机制为治疗提供了新的思路。本文将深入研究这些药物的临床应用效果以及潜在的治疗机制,同时将评估这些技术在实践中的应用效果,并展望它们在未来的潜在作用。

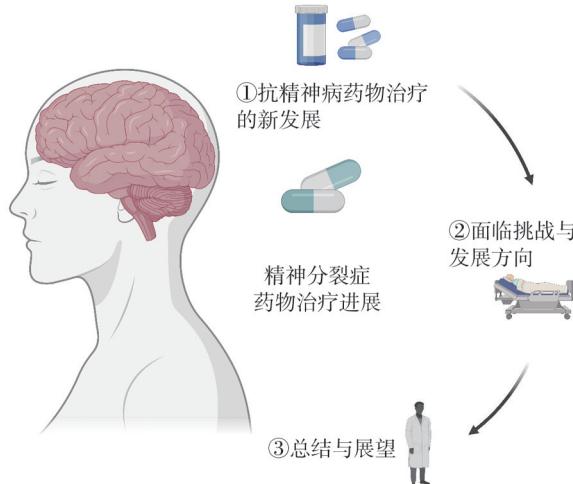


图1 精神分裂症的药物治疗进展

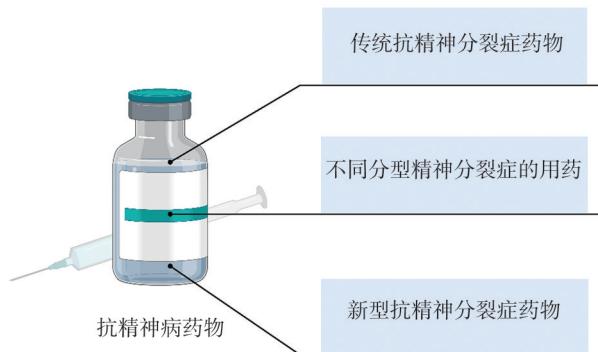


图2 抗精神病药物治疗的新发展

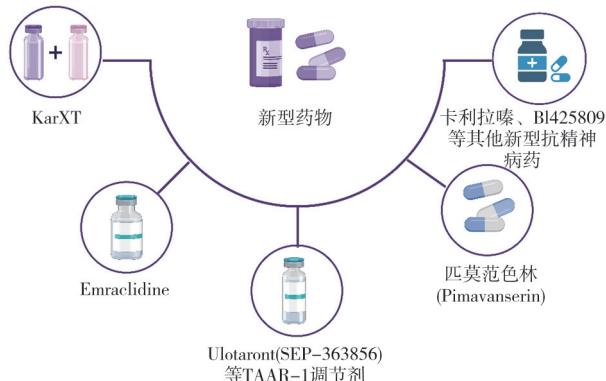


图3 新型抗精神病药物的治疗进展

然而,随着新药物的引入,也面临着治疗领域诸多挑战,药物的停药时间、不良反应和药物预测动物模型的建立等方面的问题需要深入思考(图1)。本文将就这些挑战提出问

题并展望未来的研究方向,旨在为精神分裂症治疗领域的研究者和临床医生提供有益的参考。

1 抗精神病药物治疗的新发展

1.1 传统抗精神病药物

第一代抗精神病药主要应对阳性症状,主要通过抑制多巴胺受体在边缘系统的作用,以在一定程度上控制阳性症状,典型代表包括氯丙嗪、氟哌啶醇和奋乃静等。然而,它们容易引发锥体外系不良反应,如张力障碍、帕金森症状、运动障碍和静坐不能等运动控制功能紊乱的一系列症状^[5],这使得许多患者不得不中止治疗。虽然第一代抗精神病药相对经济,但由于其不良反应,已不再作为首选治疗药物。

第二代抗精神病药物如氯氮平、奥氮平、喹硫平等,成为当前主流的治疗选择。相较于第一代药物,它们具有多模式作用机制,不仅能够有效阻断边缘系统的多巴胺受体,还包括皮质多巴胺受体,具有调节血清素(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和(或)组胺(histamine, Hist)神经传递等。第二代抗精神病药物在治疗阳性症状和阴性症状方面表现出较好的疗效作用,也相对减少了锥体外系的不良反应。尽管第二代药物相对更昂贵,但由于其在控制病情方面的优越性,大多数患者仍倾向选择第二代抗精神病药物,为医生在治疗中提出更具针对性的方案提供了更多可能性。

辅助治疗药物涵盖了多个方面,同时也在不断更新,包括具有助于降低不良反应的中药汤剂^[6]、治疗慢性炎症的抗炎药^[7]、有助于改善精神症状评分的维生素D、叶酸等营养补充剂^[8]、调节胃肠道菌群平衡的益生菌^[9],以及稳定心境、抗抑郁的药物等。不同患者可能呈现不同的症状表现,因此在选择辅助治疗药物时应充分考虑患者的个体差异。重要的是要意识到,辅助治疗药物并不能替代抗精神药物的作用,两者在治疗方案中应有主次之分。辅助治疗的目的是在辅助抗精神药物的同时,通过其他途径提供更全面的支持,以提高患者的整体康复水平,为其提供更全面、个性化的医疗服务。

1.2 不同分型精神分裂症的用药

I型精神分裂症是以阳性症状为主的精神分裂症,阳性症状是指患者感知到客观不存在的对象,包括精神功能的异常亢进,包括幻觉、妄想、明显的思维障碍、反复的行为紊乱和失控等。对抗精神病药物反应良好,无认知功能改变,预后良好,生物学基础是多巴胺功能亢进。

II型精神分裂症是指以阴性症状为主的精神分裂症,阴性症状指精神功能的减退或缺失,包括情感平淡、言语贫乏、意志缺乏、无快感体验、注意障碍等症状。对抗精神病药物反应差,伴有认知功能改变,预后差,近期研究发现硒结合蛋

白 1(selenium binding protein 1, SELENBP1)在前额叶皮层的过度表达是精神分裂症阴性症状的基础^[10]。由于大家对阳性症状的认知较多, 阴性症状常常被忽略。然而, 以阴性症状为主的精神分裂症患者, 由于不愿与医生沟通、逃避治疗, 使康复过程变得更加困难, 预后更差, 极大影响患者生活质量。

第二代抗精神病药是阴性症状为主的精神分裂症的主要治疗方式, 但针对原发性阴性症状的有效治疗药物仍然很少见, 更多的是针对继发性的阴性症状, 其中氨磺必利是抗精神病药物中对阴性症状效果最大的药物之一^[11]。虽然广谱四环素抗生素米诺环素对精神分裂症阴性症状的改善作用被推翻^[12], 但在此外, 在使用抗精神疾病药物的基础上使用某些增效药物也可改善阴性症状, 如抗精神病药联合雌激素或抗抑郁药等对改善精神分裂症阴性症状^[13], 抗精神病药物、米诺环素与 N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)联合疗法有可能同时对阳性症状、认知症状和原发性阴性症状有改善作用^[14]。

最新研究发现, 5-HT2A 拮抗剂对精神分裂症患者的阴性症状有良好的疗效, 且安全性较好^[15], 其中 2 期试验中的选择性 5-羟色胺 2A(5-hydroxytryptamine 2A, 5-HT2A)受体拮抗剂匹莫范色林(pimavanserin)治疗阴性症状为主的精神分裂症患者后, 其阴性症状有所减轻, 但效应较小, 需要进一步研究以确定这种效应的临床意义^[16]。同时, 具有更广泛作用的罗鲁哌酮(roluperidone)作为一种新型的环酰胺衍生物, 同时对 5-HT2A、sigma-2 和 α1A-肾上腺素能受体具有拮抗作用, 也具有治疗精神分裂症患者阴性症状的潜力^[17]。

最新的精神分裂症治疗进展表明, 对 I 型患者, 抗精神病药物仍然是主要治疗手段, 重点在多巴胺功能调节。而对于 II 型患者, 第二代抗精神病药物及其增效性的联合用药都显示出显著的阴性症状疗效, 新兴研究还探索了匹莫范色林和罗鲁哌酮等 5-HT2A 拮抗剂药物的潜在治疗效果。这些进展突显了个体化治疗方案的重要性, 为患者提供更全面的疗效和康复支持。

1.3 新型抗精神分裂症药物的进展

1.3.1 KarXT: 精神分裂症创新治疗 KarXT 的批准申请已提交给了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA), 这是一款双重 M1/M4 毒蕈碱受体激动剂, 有可能成为一类有效且耐受性良好的新型抗精神病药物。

KarXT 将占诺美林(xanomeline)和曲司氯铵(trospium)进行了组合, 作用机制是激活毒蕈碱受体, 而不是目前所有抗精神病药物的 D2 多巴胺受体阻断机制。xanomeline 是一种毒蕈碱 M1 受体选择性激动剂, 具有抗精神病性, 但缺乏多巴胺受体阻断活性, 可能引起胆碱能不良事件。trospium 是特异性竞争性的毒蕈碱胆碱能受体拮抗剂, 具有抗毒蕈碱活性, 可以减少占诺美林引起的外周胆碱能效应。这一创新的组合治疗旨在维持精神分裂症治疗效果的同时减轻外周

胆碱能的不良反应。

在 III 期试验中, 252 例急性精神病住院患者在 KarXT 治疗后, 与安慰剂相比, 在 emergency-2 中阳性和阴性综合症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分降低了 9.6 分即有效减轻了阳性和阴性症状, 而且耐受性普遍良好, 在 emergency-3 等其他实验中也提供有关 KarXT 对精神分裂症患者的疗效和安全性的更多证据。常见的不良事件为轻度至中度胃肠道不良反应, 停药率与安慰剂相似^[18]。以上都表明, KarXT 显著降低了精神分裂症患者的 PANSS 得分, 同时减少了与胆碱能和抗胆碱能相关的不良事件发生率。

如果获得批准, KarXT 计划在 2024 年下半年被推出, 并将在精神分裂症领域展开更多试验^[19], 这将使其成为几十年来治疗精神分裂症的一种创新药物, 为患者提供崭新的治疗选择。

1.3.2 Emraclidine: 精准的新型抗精神病药 Emraclidine 的独特机制, 即毒蕈碱乙酰胆碱受体 M4 的选择性正变构调节, 为其在精神分裂症治疗领域中的前景提供了新的探索方向。相较于传统的泛毒蕈碱激动剂, Emraclidine 的设计更加精准, 极大地降低了不良反应的风险。

在 6 周的治疗过程中, 患者的 PANSS 总分显著改善, 这不仅在统计学上具有显著性, 更在临床实践中产生了积极的效果。这个结果表明, Emraclidine 可能作为精神分裂症每日 1 次的治疗药物, 成为未来精神分裂症治疗中的一种创新性选择。同时, 其总体良好的耐受性也为其实现更广泛患者群中的应用提供了有力支持^[20]。

这项研究为精神分裂症治疗领域引入新的药物类别作出了贡献, 同时也突显了精准药物设计在心理疾病治疗中的重要性。然而, 进一步深入的临床研究和更广泛的应用仍然是必要的, 以验证 Emraclidine 在精神分裂症治疗中的可行性和长期效果。

1.3.3 TAAR-1 调节剂: 全新药理机制的抗精神病药 Ulotaront(SEP-363856)和 Ralmitaront(RO6889450)是一类创新的抗精神病药物, 与传统药物有所不同, 其作用机制不涉及多巴胺 D2 受体和 5-羟色胺 2A 受体, 而是通过 TAAR1 产生效应^[21]。研究表明 TAAR1 与多个与精神分裂症相关的脑区域有关, 近期的研究甚至确认了 TAAR1 基因突变与精神分裂症之间的关联^[22], 标志着精神分裂症治疗领域的创新突破。

在 1 项双盲、安慰剂对照的研究中, ulotaront 表现出改善精神分裂症患者阳性和阴性症状的效果, 并且耐受性良好^[23], 其在美国 FDA 获得的治疗精神分裂症的突破性药物资格(breakthrough therapy designation, BTD)认证, 代表着一种崭新的治疗方法。目前, Ulotaront 正处于 3 期临床试验阶段, 这预示着这一新型抗精神病药物有望成为治疗精神分裂

症的首创TAAR激动剂,其安全性和有效性相较于当前的抗精神病药物有所不同,而 Ralmitaront(RO6889450)正处于2期临床试验以评估作为单一疗法和传统抗精神病药物附加疗法的疗效^[24]。

TAAR-1 调节剂代表了抗精神病药物全新机制领域的创新,这类创新的治疗药物不仅为精神分裂症患者提供了更安全、更有效的选择,更为精神分裂症的治疗发展带来了新的前景。

1.3.4 匹莫范色林:有望治疗阴性症状的新型抗精神病药 匹莫范色林是一款选择性血清素受体反向激动剂(serotonin receptor inverse agonist, SSIA),能够选择性地靶向 5-HT2A 受体,具有通过降低其基础活性展现了在精神分裂症阴性症状治疗中的潜力^[25]。

初步的2期试验结果显示,针对以阴性症状为主的稳定患者,经过为期26周的匹莫范色林治疗后,阴性症状呈现缓解,然而,为了确定其在临床上的实际意义,尚需进一步研究并优化剂量^[16]。目前,匹莫范色林正在进行3期临床研究,以评估其对精神分裂症阴性症状的适应证。

匹莫范色林已经在治疗与帕金森病相关的幻觉和妄想等精神病症状方面展现了良好的效果^[26],但就目前趋势而言,其有可能成为首款获批用于治疗精神分裂症阴性症状的药物。这一进展为精神分裂症阴性症状治疗领域带来了新的曙光,为患者提供了更多的治疗选择,同时也为未来的研究和临床实践提供了方向。

1.3.5 其他新型抗精神病药物 近期,多项新型抗精神病药物的使用和临床研发试验为精神分裂症治疗领域带来了新的希望。例如,对D3受体具有强亲和力的卡利拉嗪(cariprazine)在调节精神分裂症患者情绪和认知方面具有独特的优势,且更加便捷与低风险^[27];鲁拉西酮(lurasidone)由于与体重增加、代谢综合征或镇静有关的5-HT2C受体、组胺H1受体和毒蕈碱M1受体没有亲和力或亲和力极小,对急性精神分裂症患者疗效显著的同时显现出更少不良反应^[28];罗鲁哌酮(roluperidone)作为一种新型的环酰胺衍生物,同时对5-HT2A、sigma-2 和 α1A-肾上腺素能受体具有拮抗作用,也具有治疗精神分裂症患者阴性症状的潜力^[17];依匹哌唑(brexpiprazole)作为多巴胺D2、5-HT1A受体激动剂以及5-HT2A受体拮抗剂化合物,对精神分裂症的阴性症状和认知功能具有一定疗效^[29];卢美哌隆(lumateperone)可协同作用于5-羟色胺、多巴胺及谷氨酸能系统,不仅能改善精神分裂症患者的阳性症状,亦对阴性症状及抑郁症状有效^[30];新型甘氨酸转运蛋白抑制剂 BI 425809 在为期 12 周的 2 期试验后改善了精神分裂症患者的认知能力^[31];谷氨酸选择性调节剂 Evenamide,在为期 6 周的 2 期试验中作为抗精神病药的附加治疗药物,能使难治性精神分裂症患者拥有更持久的、更良好的临床疗效,且耐受性良好^[32]等。

这些新型药物的出现为精神分裂症治疗提供了多样化的选择,为患者提供了更为个体化和有效的治疗方案。随着研究的深入和新药的不断涌现,精神分裂症患者可能会迎来更为乐观的治疗前景。这一系列新药物的研发不仅丰富了治疗手段,也为未来的疾病管理提供了更多的可能性。

2 面临挑战与发展方向

2.1 抗精神病药的停用时间与不良反应

抗精神病药治疗的停止服药时间一直困扰着患者与医生,因此停用抗精神病药物对缓解性精神病患者的影响问题迫切需要解答。荷兰1项研究发现,与接受维持治疗的患者相比,在缓解6个月后停用抗精神病药物,出现更多的患者实现了长期功能缓解,但在随后的大样本试验中无法复现相同结论^[33]。与此同时,精神分裂症治疗过程中,相比于患者自行口服抗精神病药物,注射长效性抗精神病药具有更好的临床治疗效果,虽然其中的转化机制尚不明确,但这与坚持用药和避免擅自停药可能存在着一定联系^[34]。由于样本量不足、治疗依从性差、随机化不合理等问题,停用精神病药物这个领域的科学研究依旧是一个较大的空白^[33]。

目前批准的抗精神病药物大多数是通过抑制大脑中的多巴胺和血清素信号发挥作用,其镇静和体重增加等不良反应可能会导致治疗中断^[19]。与此同时,许多第二代抗精神病药物的应用也可能引起代谢综合征、高泌乳素血症等问题^[35]。而且长期使用抗精神病药物可能是神经毒性的,虽然功能结果不确定,但最终会使得灰质脑容量减少,因此,对精神分裂症患者的药物治疗应该尽可能减少抗精神病药物的不良反应^[36]。

综合而言,精神分裂症的药物治疗正在面临着停用时间和不良反应的挑战。新型策略如长效药物显示出潜力,但机制需深入研究。此外,解决不良反应问题需寻找更安全有效的治疗选择,以提升患者生活质量。这些问题的逐步解决,将给精神分裂症药物治疗的发展带来十分重大的临床意义。

2.2 药物预测的动物模型建立

精神分裂症的药物治疗领域面临复杂性和不确定性的双重挑战,这源于精神分裂症综合征的多层次性质以及相关机制的尚未完全阐明。且用一种操作方法和一种测量方法来定义和创造精神分裂症的动物模型,并不能很好地提供一个预测抗精神病药物的模型^[37],这进一步加剧了药物研发的困难程度。在这一背景下,为了更全面地理解精神分裂症的起源、病理学特征以及当前治疗机制,寻找合适的动物模型成为迫切需求。

目前存在几种模型来指导治疗发展,其中包括经典的多巴胺功能亢进/减退模型、谷氨酸功能减退模型、血清素能模

型等药理模型;Disc1 的敲除、22q11.2 区域缺失、Dysbindin-1 缺失、NRG1 蛋白编码基因异常等遗传模型;新生儿腹侧海马病变 (neonatal ventral hippocampal lesion, NVHL)、母体免疫激活 (maternal immune activation, MIA)、醋酸甲唑甲醇 (methylazoxymethanol acetate, MAM) 相关等神经发育模型^[38]。这些传统的精神分裂症动物模型主要侧重于个体受体亚型或破坏神经发育过程,它们在药物发现的预测能力上存在很大的局限性。

最新研究发现,在 TAAR1 的啮齿动物敲除和过表达模型中发现,TAAR1 是精神分裂症相关大脑区域单胺能和谷氨酸能信号传导的关键调节因子^[22]。应运而生的 TAAR1 激动剂为精神分裂症的药物治疗提供一种新的策略,与目前的 D2R 阻滞剂相比,它能更好地靶向该疾病的神经生物学。由于 TAAR1 激动剂与 TAAR1 和 5-HT 受体相互作用,临床结果是仅通过 TAAR1 介导的,还是涉及 5-HT 受体尚不能确定^[39]。

没有单一的动物模型能够解释精神分裂症这种复杂的综合征,过度依赖单一模型是不合适的,需要结合不同的实验设计以提高有效性,因此结合脆弱性、“双重打击”假说和内表型的多模型方法为研究精神分裂症治疗的发展提供了新希望^[40]。这一类新的动物模型也为药物预测提供了更为精准的工具,超越了传统模型的限制^[36],有望为精神分裂症药物治疗领域注入新的活力与希望。

3 总结与展望

当前的精神分裂症治疗方法已经取得明显成就,使得大多数患者能够融入社区,许多人甚至能够独立生活。这标志着精神分裂症领域在提高患者生活质量方面取得了令人瞩目的进展。

然而也必须正视现实,仍然存在大量未满足的需求,尽管神经科学领域取得了迅猛发展,但精神分裂症药物治疗的创新相对滞后。许多患者的阴性症状和认知缺陷在现有治疗下难以完全缓解,而且常见的药物不良反应给患者带来额外的负担。新型抗精神病药的不断涌现表明有望迎来更为显著的治疗进展,面对这一趋势,我们可以期待未来精神分裂症的药物治疗将更加丰富、创新和精准有效,与此同时,结合新一代动物模型探索药物作用机制,并不断致力于减少和克服药物的不良反应,发展更新的药物疗法,为患者提供更加个性化和有效的治疗方案。

因此,展望未来,有望在神经科学的前沿以及新型药物治疗的引领下,实现更为显著的精神分裂症治疗进展。这一希望不仅激励着科学家和医生,也为患者和其家庭带来了指日可待的希望。

参 考 文 献

- [1] Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia[J]. N Engl J Med, 2019, 381(18):1753–1761.
- [2] Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016[J]. Schizophr Bull, 2018, 44(6):1195–1203.
- [3] Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia[J]. Lancet, 2022, 399(10323):473–486.
- [4] Lowe P, Krivoy A, Porffy L, et al. When the drugs don't work: treatment-resistant schizophrenia, serotonin and serendipity[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2018, 8(1):63–70.
- [5] Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, et al. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2012, 157(7):498–511.
- [6] Shi XJ, Fan FC, Liu H, et al. Traditional Chinese medicine decoction combined with antipsychotic for chronic schizophrenia treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:616088.
- [7] Kalinkovich A, Pourovsky M, Nasirova R, et al. Resolution of chronic inflammation as a new adjunctive approach in schizophrenia treatment[J]. Brain Behav Immun, 2020, 88:867–869.
- [8] Xu XR, Shao G, Zhang X, et al. The efficacy of nutritional supplements for the adjunctive treatment of schizophrenia in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. Psychiatry Res, 2022, 311:114500.
- [9] Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, et al. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients[J]. BMC Psychiatry, 2019, 19(1):77.
- [10] Kim S, Kim SW, Bui MAT, et al. SELENBP1 overexpression in the prefrontal cortex underlies negative symptoms of schizophrenia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(51):e2203711119.
- [11] Howes O, Fusar-Poli P, Osugo M. Treating negative symptoms of schizophrenia: current approaches and future perspectives[J]. Br J Psychiatry, 2023, 223(1):332–335.
- [12] Deakin B, Suckling J, Barnes TRE, et al. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Psychiatry, 2018, 5(11):885–894.
- [13] Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence[J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(7):675–684.
- [14] Koola MM. Antipsychotic-minocycline-acetylcysteine combination for positive, cognitive, and negative symptoms of schizophrenia[J]. Asian J Psychiatr, 2019, 40:100–102.

- [15] Romeo B, Willaime L, Rari E, et al. Efficacy of 5-HT2A antagonists on negative symptoms in patients with schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2023, 321:115104.
- [16] Bugarski-Kirola D, Arango C, Fava M, et al. Pimavanserin for negative symptoms of schizophrenia: results from the ADVANCE phase 2 randomised, placebo-controlled trial in North America and Europe[J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(1):46–58.
- [17] Davidson M, Saoud J, Staner C, et al. Efficacy and safety of roluperidone for the treatment of negative symptoms of schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2022, 48(3):609–619.
- [18] Kaul I, Sawchak S, Correll CU, et al. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2024, 403(10422):160–170.
- [19] Mullard A. Novel schizophrenia therapy filed for FDA approval [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(11):862.
- [20] Krystal JH, Kane JM, Correll CU, et al. Emraclidine, a novel positive allosteric modulator of cholinergic M4 receptors, for the treatment of schizophrenia: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10369):2210–2220.
- [21] Kantrowitz JT. Trace amine-associated receptor 1 as a target for the development of new antipsychotics: current status of research and future directions[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(11):1153–1161.
- [22] Halfpenny EF, Rutigliano G, Garcia-Hidalgo A, et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonism as a new treatment strategy for schizophrenia and related disorders[J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(1):60–74.
- [23] Achtyes ED, Hopkins SC, Dedic N, et al. Ulotaront: review of preliminary evidence for the efficacy and safety of a TAAR1 agonist in schizophrenia[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 273(7):1543–1556.
- [24] Kane JM. A new treatment paradigm: targeting trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) in schizophrenia[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022, 42(5 Suppl 1):S1–S13.
- [25] Pedersen IN, Bonde LO, Hannibal NJ, et al. Music therapy vs. music listening for negative symptoms in schizophrenia: randomized, controlled, Assessor- and patient-blinded trial[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:738810.
- [26] Baltzersen OB, Meltzer HY, Frokjaer VG, et al. Identification of a serotonin 2A receptor subtype of schizophrenia spectrum disorders with pimavanserin: the sub-sero proof-of-concept trial protocol[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:591.
- [27] Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10074):1103–1113.
- [28] Iyo M, Ishigooka J, Nakamura M, et al. Efficacy and safety of lurazolidine in acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 75(7):227–235.
- [29] Frampton JE. Brexpiprazole: a review in schizophrenia[J]. *Drugs*, 2019, 79(2):189–200.
- [30] Correll CU, Davis RE, Weingart M, et al. Efficacy and safety of lumateperone for treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(4):349–358.
- [31] Fleischhacker WW, Podhorna J, Gröschl M, et al. Efficacy and safety of the novel glycine transporter inhibitor BI 425809 once daily in patients with schizophrenia: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(3):191–201.
- [32] Anand R, Turolla A, Chinellato G, et al. Phase 2 results indicate evenamide, a selective modulator of glutamate release, is associated with clinically important long-term efficacy when added to an antipsychotic in patients with treatment-resistant schizophrenia[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2023, 26(8):523–528.
- [33] Speyer H, Begemann M, Albert N, et al. Discontinuation of antipsychotic medication—time to rethink trial design[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(10):841–842.
- [34] Morrato EH. Interpreting evidence on long-acting injectable antipsychotics[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(5):349–351.
- [35] Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, et al. A focused review of the metabolic side-effects of clozapine[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12:609240.
- [36] Goff DC. The pharmacologic treatment of schizophrenia—2021[J]. *JAMA*, 2021, 325(2):175–176.
- [37] Geyer MA, Olivier B, Joëls M, et al. From antipsychotic to anti-schizophrenia drugs: role of animal models[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(10):515–521.
- [38] Białoż M, Wąsik A. Advantages and limitations of animal schizophrenia models[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11):5968.
- [39] Dodd S, Carvalho AF, Puri BK, et al. Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): a new drug target for psychiatry? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120:537–541.
- [40] Sotiropoulos MG, Poulogiannopoulou E, Delis F, et al. Innovative screening models for the discovery of new schizophrenia drug therapies: an integrated approach[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, 16(7):791–806.

(责任编辑:曾玲)