

新型非典型抗精神病药布瑞哌唑的研究现状

Research status of new atypical antipsychotic drugs brexpiprazole

张红玉^{1,2}, 王楠^{1,2},
沙莎^{1,2}, 贾菲^{1,2}

(1. 首都医科大学附属北京安定医院, 国家精神疾病医学中心, 精神心理疾病国家临床医学研究中心, 精神疾病创新药智能研发北京市重点实验室, 北京 100088; 2. 慢病新药创制关键桥接技术北京市重点实验室, 北京 100088)

ZHANG Hong-yu^{1,2},
WANG Nan^{1,2}, SHA Sha^{1,2},
JIA Fei^{1,2}

(1. Beijing Key Laboratory of Intelligent Drug Research and Development for Mental Disorders; National Clinical Research Center for Mental Disorders; National Center for Mental Disorders; Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China; 2. Beijing Key Laboratory of Critical Bridging Technologies for Chronic Disease Drug Development, Beijing 100088, China)

基金项目: 北京药学会临床药理学研究基金资助项目(LCYX-2024-14); 北京市医院管理中心“扬帆3.0”医工结合培育基金资助项目(YGLX202537)

作者简介: 张红玉(1991-), 女, 主管药师, 从事精神药理学与中药学的工作和研究

通信作者: 贾菲, 主管药师

Tel: (010)58303292

E-mail: jiafei@mail.ccmu.edu.cn

摘要: 布瑞哌唑作为一种新型非典型抗精神病药物, 在精神分裂症的治疗和复发预防中具有疗效, 该药通过对多巴胺 D₂受体、5-羟色胺(5-HT_{1A})受体的部分激动作用以及对5-HT_{2A}受体等的拮抗作用发挥疗效。药代动力学方面, 具有口服生物利用度高、半衰期长、食物对其吸收影响小等特点。多项临床试验证实其在精神分裂症急性期治疗(每日2~4 mg)和维持治疗(每日1~4 mg)中的有效性; 安全性上, 常见不良反应为静坐不能和体重增加, 代谢异常风险较低。布瑞哌唑在国内尚无系统综述发表, 本文首次进行系统检索, 从布瑞哌唑的作用机制、药代动力学特点、临床疗效及安全性等方面进行综述, 为临床合理用药提供参考。

关键词: 布瑞哌唑; 精神分裂症; 多巴胺受体; 非典型抗精神病药

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.016

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)04-0552-07

Abstract: Brexpiprazole, a novel atypical antipsychotic drug, has therapeutic effects in the treatment and prevention of relapse of schizophrenia. It exerts its efficacy through partial agonism of dopamine D₂ receptor and 5-hydroxytryptamine receptor 1A (5-HT_{1A}), as well as antagonism of 5-HT_{2A} receptor. In terms of pharmacokinetics, it features high oral bioavailability, a long half-life, and minimal influence of food on its absorption. Multiple clinical trials have confirmed its effectiveness in the acute treatment (2-4mg every day) and maintenance treatment (1-4mg every day) of schizophrenia. Regarding safety, common adverse reactions include akathisia and weight gain, with a relatively low risk of metabolic abnormalities. No systematic review of brexpiprazole has been published in China. This article conducts a systematic search for the first time and reviews it from aspects such as its mechanism of action, pharmacokinetic characteristics, clinical efficacy, and safety, providing a reference for rational clinical use.

Key words: brexpiprazole; schizophrenia; dopamine receptors; atypical antipsychotics

精神分裂症(schizophrenia)是一组常见且病因未明的严重精神障碍, 表现为感知、思维、情感、认知和行为等多方面精神活动的显著异常, 并导致明显的社会功能损害^[1]。抗精神病药物是核心治疗手段, 第一代抗精神病药虽能改善阳性症状, 却易引发锥体外系反应(extrapyramidal syndrome, EPS)和高催乳素血症(hyperprolactinemia); 第二代抗精神病药能有效改善阴性症状, 但代谢不良反应发生率高。

阿立哌唑 (aripiprazole)、布瑞哌唑 (brexpiprazole)、卡利拉嗪 (cariprazine) 等因其独特多巴胺受体作用机制被称为第三代抗精神病药物,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^[2-3]。布瑞哌唑于 2015 年 7 月获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市,用于成人及 13 ~ 17 岁青少年精神分裂症的治疗以及成人抑郁症的辅助治疗;2024 年 6 月获国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准用于成人精神分裂症的治疗。本文进行系统检索,从布瑞哌唑的作用机制、药代动力学、临床疗效及安全性等方面进行综述,为临床中布瑞哌唑的合理使用提供参考。

1 作用机制

布瑞哌唑作为新型 5-羟色胺-多巴胺活性调节剂,在精神分裂症及重度抑郁辅助治疗中展现显著疗效,其药理机制的核心在于对多巴胺、5-羟色胺及去甲肾上腺素受体的精准调控。

对多巴胺 D₂受体和 D₃受体发挥部分激动作用,可依体内多巴胺水平动态调节受体活性。GIRGIS 研究^[4]证实,每日 1 ~ 4mg 剂量下 D₂受体占有率达 64% ~ 80%,契合临床有效阈值(60% ~ 70%)且未显著超过 EPS 风险阈值(80%)。体外功能实验中布瑞哌唑对人源多巴胺 D₂受体长亚型(human dopamine D₂ long receptor, hD₂L)受体的最大抑制效应为 43%,而阿立哌唑为 61%;体内实验中,二者抑制利血平诱导的大鼠纹状体多巴胺积累的最大效应分别为 55% 和 89%,与阿立哌唑相比,D₂受体内在活性更低,能显著降低静坐不能、恶心等不良反应风险^[5]。对 D₃受体的部分激动作用可能参与情感与认知功能调节,助力改善患者认知障碍。对 5-羟色胺 1A 受体(5-hydroxytryptamine receptor 1A, 5-HT_{1A})呈部分激动作用,可发挥抗焦虑、抗抑郁效应,同时调节多巴胺能传递;对 5-羟色胺 2A 受体(5-hydroxytryptamine receptor 2A, 5-HT_{2A})的拮抗作用,能减少锥体外系风险,这一效果在 2,5-二甲氧基-4-碘苯丙胺(2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine, DOI)诱导的大鼠头部抽搐实验中已证实^[5]。布瑞哌唑对去甲肾上腺素 α₁B 和 α₂C 受体具有拮抗作用,可调节去甲肾上腺素能传递,与血清素-多巴胺系统协同,改善认知功能。此外,布瑞哌唑对组胺 H₁受体和毒蕈碱 M₁受体亲和力低,因此镇静、抗胆碱能副作用(如口干、便秘)较轻^[5]。

布瑞哌唑的药理特征具有多靶点协同作用,

兼顾阳性症状、阴性症状及认知功能改善,单剂量即可实现稳定的受体占据,且剂量依赖性明确;与阿立哌唑相比,布瑞哌唑具有更低的 D₂受体内在活性和更高的对 5-HT_{1A}/5-HT_{2A}受体亲和力,有望在避免 D₂相关不良反应的同时发挥抗精神病性症状的潜力,适用于多种中枢神经系统疾病治疗。

2 药代动力学

布瑞哌唑口服生物利用度高达 95%,进食不影响其吸收,单剂量给药后达峰时间约 4 h,血药峰浓度(C_{max})和曲线下面积(area under the curve, AUC)与剂量呈近似正比关系^[6];布瑞哌唑在体内分布广泛,表观分布容积(V_d)为 1.56 L · kg⁻¹,且血浆蛋白结合率超过 99%,主要与白蛋白和 α₁-酸性糖蛋白结合,使其在体内作用持久且稳定。其在体内主要经细胞色素 P450 3A4 亚型(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)和细胞色素 P450 2D6 亚型(cytochrome P450 2D6, CYP2D6)代谢,主要代谢物为布瑞哌唑硫氧化物(brexiprazole S-oxide, DM-3411),占血浆暴露量的 23% ~ 48%,无治疗活性^[7-8];稳态浓度需 10 ~ 12 d 达成,消除半衰期约 91 h,可每日 1 次给药。血浆蛋白结合率 > 99%,主要通过粪便(46%)和尿液(25%)排泄,仅少量以原型药物形式排出。CYP2D6 基因型显著影响布瑞哌唑的代谢效率,中间代谢型(intermediate metabolizer, IM)的剂量标准化 C_{max}和 AUC_{24 h}高于广泛代谢型(extensive metabolizer, EM),有基因检测结果的患者可据此调整剂量^[7]。

布瑞哌唑药动学线性特征良好,吸收稳定、半衰期长支持每日 1 次给药,食物对其吸收无显著影响,患者可灵活选择服药时间,有助于提升用药依从性;代谢受基因多态性影响,CYP2D6 基因型是个体化用药的重要考量因素。

3 临床疗效

本研究严格遵循 PRISMA 声明规范要求进行了文献检索与筛选。由 2 名研究者独立执行检索,检索中文数据库包括中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊服务平台;检索英文数据库包括 PubMed、Cochrane Library。检索时间范围为建库至 2025 年 11 月 3 日,检索采用主题词与自由词相结合的方式,主题词为布瑞哌唑/brexiprazole,自由词为锐思定/布雷哌唑/buruipazuo/rexulti,中间以“OR”连接,以确保检索的全面性,共检索到 809 篇文献。由 2 名研究者独立阅读文献的标题和摘要,纳入研究类型为随机对照试验和单臂研究,排除综述、描述性文献、与本研究

主题不相关的文献及重复发表数据,最终纳入10篇临床研究文章。其中精神分裂症急性期治疗文献5篇,长期维持治疗文献3篇,青少年群体文献2篇。纳入研究的结果显示布瑞哌唑在精神分裂症急性期改善症状和维持期预防复发方面显示出较好的临床疗效。

3.1 急性精神分裂症的治疗

CORRELL 等^[9]、KANE 等^[10]和 ISHIGOOKA 等^[11]的3项研究为安慰剂对照研究,患者接受布瑞哌唑和安慰剂治疗6周,结果表明布瑞哌唑每日2 mg和每日4 mg对急性精神分裂症的疗效显著优于安慰剂,低剂量(每日0.25 mg或每日1 mg)的疗效则无临床意义。CORRELL 等^[9]的研究中布瑞哌唑2 mg组和4 mg组阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)总评分降低显著优于安慰剂组(治疗差异分别为-8.72分, $P < 0.0001$ 和-7.64分, $P = 0.0006$),临床总体印象-疾病严重度量表(clinical global impressions-severity of illness scale, CGI-S)评分降低幅度也具有统计学意义(治疗差异分别为-0.33分, $P = 0.0005$ 和-0.38分, $P = 0.0002$),0.25 mg组所有疗效指标均无临床相关效应;KANE 等^[10]研究中仅4 mg组 PANSS 总评分改善显著优于安慰剂组(治疗差异-6.47分, $P = 0.0022$),CGI-S评分改善显著优于安慰剂组(治疗差异-0.38分, $P = 0.0015$),1 mg、2 mg组在本实验中的 PANSS 总评分、CGI-S评分呈数值改善,在统计学上差异无统计学意义;ISHIGOOKA 等^[11]研究中2 mg布瑞哌唑组 PANSS 总分改善显著,较安慰剂组多降7.32分, ($P = 0.0124$),4 mg布瑞哌唑组 PANSS 总分较安慰剂组多降3.86,改善未达显著($P = 0.1959$),但事后分析“未接受多药治疗的亚组”中,4 mg布瑞哌唑组疗效显著优于安慰剂,提示合并用药可能影响高剂量疗效判断;1 mg布瑞哌唑组 PANSS 总分仅有微小变化,在统计学上差异无统计学意义。

CITROME 等^[12]和周书喆等^[13]的试验为阿立哌唑对照研究,结果表明布瑞哌唑(每天2~4 mg)与阿立哌唑(每天10~20 mg)治疗急性精神分裂症疗效相当,但布瑞哌唑在“控制冲动、改善社会功能”方面的疗效更具优势;CITROME 等^[12]研究中,布瑞哌唑组、阿立哌唑组 PANSS 总分较基线均显著降低,分别为-22.9分($P < 0.0001$)和-19.4分($P < 0.0001$);CGI-S评分较基线显著降低,布瑞哌唑组、阿立哌唑组均值变化分别为-1.6($P < 0.0001$)和-1.3

($P < 0.0001$);临床总体印象-改善量表(clinical global impression-improvement scale, CGI-I)均值布瑞哌唑组2.5分(接近“显著改善”),阿立哌唑2.7分(接近“轻度改善”);布瑞哌唑组在日常功能[社会生活职业功能量表(social and living occupational functioning scale, SLOF)4个维度]和冲动控制上的改善更全面,阿立哌唑仅部分功能维度改善,且无冲动控制作用。周书喆等^[13]研究中,布瑞哌唑组和阿立哌唑组 PANSS 总评分、CGI-S/CGI-I评分、个人和社会表现量表(personal and social performance scale, PSP)评分较基线均显著改善,但组间均无统计学差异,提示布瑞哌唑相比于阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效相当且均能有效控制急性期症状。

3.2 成人精神分裂症的维持治疗

3项长期(52周)研究结果表明,布瑞哌唑每日1~4 mg可在52周内稳定控制精神分裂症状,降低复发风险,可显著提升患者社会功能[PSP、功能整体评定量表(global assessment of functioning Scale, GAF)评分改善],接近功能缓解阈值,对患者回归社会有较好的临床意义。

FLEISCHHACHER 等^[14]研究显示,布瑞哌唑组复发间隔时间显著长于安慰剂组,维持治疗期,布瑞哌唑组达到复发标准的患者比例为13.5%,而安慰剂组为38.5%,与安慰剂相比,布瑞哌唑可使患者即将复发风险降低71%;52周内布瑞哌唑组 PANSS 总分较基线增加3.25分,远优于安慰剂组的增加幅度(增加11.20分, $P = 0.0007$);布瑞哌唑组 PSP 评分较基线增加15.06分,显著高于安慰剂组(增加10.31分, $P = 0.0071$);GAF评分也维持改善,而安慰剂组 GAF 评分反而恶化。ISHIGOOKA 等^[15]研究中 PANSS 总分和 CGI-S评分在52周内持续保持稳定,无显著恶化,提示布瑞哌唑可长期维持症状控制。33例老年患者中, PANSS 总分较基线有改善,疗效维持趋势与年轻患者一致,未出现疗效衰减。

FORBES 等^[16]研究中, PANSS 基线平均总分68.5分,52周时平均下降12.2分;CGI-S基线平均3.5分(轻中度患病),52周下降0.6分;CGI-I平均2.6分,提示轻至明显改善。PSP基线平均58.8分,52周增加7.7分至68.3分,接近功能缓解标准(>70分),超出临床有意义改善阈值(4~7分)。

布瑞哌唑在成人精神分裂症维持治疗中展现出“症状控制稳、复发风险低、功能改善实”的三重核心优势,且对老年患者同样有效,其临床表现优于安慰剂,为临床医生选择精神分裂症长期维持治疗方案提

供了重要依据。

3.3 青少年精神分裂症的治疗

2021 年 12 月 FDA 基于成人疗效数据外推,辅药代动力学建模及开放安全性研究批准布瑞哌唑用于 13 岁及以上青少年精神分裂症患者^[17-18],但国内并未批准该适应症。

WARD 等^[19]进行了一项为期 6 周的阿立哌唑与安慰剂对照试验,从基线到第 6 周,布瑞哌唑组、阿立哌唑组、安慰剂组 PANSS 总分分别降低 22.8、24 和 17.4 分,布瑞哌唑组疗效显著优于安慰剂组 ($P=0.014$),阿立哌唑组疗效也显著优于安慰剂组 ($P=0.0032$),验证试验方法学和研究人群有效性。ATKINSON 等^[20]进行一项 24 个月、开放标签的长期研究,治疗 12 个月时,PANSS 总分较基线均值下降 17.3 分,CGI-S 评分较基线均值下降 0.94 分;至最后一次访视时(平均暴露时间 9.9 个月),PANSS 总分较基线均值下降 14.8 分,CGI-S 评分较基线均值下降 0.81 分;CGI-S 变化趋势与 PANSS 完全一致,进一步验证症状改善的可靠性。

布瑞哌唑在青少年及成人精神分裂症的急性发作期治疗与长期维持治疗均具备明确且稳定的疗效,可有效改善症状、降低复发风险并提升患者社会功能,整体疗效与同类一线药物阿立哌唑相当且具有特定优势。

4 安全性与耐受性

布瑞哌唑常见的不良反应包括锥体外系症状、脂质代谢异常、体重增加等,基于纳入的 10 项临床研究文献,布瑞哌唑耐受性总体良好,大多数不良反应为轻度至中度,严重不良反应罕见,青少年耐受性但需关注体重。

4.1 精神分裂症急性期治疗的安全性与耐受性

CORRELL 等^[9]、ISHIGOOKA 等^[11]研究中布瑞哌唑 2 mg/4 mg 组治疗中出现的不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)发生率(48.9%~69.3%)低于安慰剂组(62.0%~76.7%),因不良事件停药率(8.2%~15%)也低于安慰剂(17.4%),常见不良事件包括头痛、失眠、静坐不能和精神分裂症恶化,提示急性治疗中布瑞哌唑耐受性优于安慰剂。CITROME 等^[12]、周书喆等^[13]研究中,布瑞哌唑 TEAE 发生率(57.8%~69.0%)与阿立哌唑(63.6%~64.5%)相当,以静坐不能、体重增加较为常见,但 EPS 相关 TEAE 发生率(14.1%)低于阿立哌唑(30.3%)。

WARD 等^[19]青少年精神分裂症研究中布瑞哌

唑 TEAE 发生率与安慰剂相当(40% vs. 40%),显著低于阿立哌唑(52%),常见的不良反应包括头痛、恶心。

4.1.1 EPS

KANE 等^[10]、ISHIGOOKA 等^[11]研究中布瑞哌唑组静坐不能发生率低于安慰剂组(1.7%~6.5% vs. 6.9%~7.1%),CORRELL 等^[9]研究中布瑞哌唑 2 mg/4 mg 组静坐不能发生率为 4.4%~7.2% 高于安慰剂组 2.2%,静坐不能发作主要出现在治疗前 3 周,且均为轻中度,无因静坐不能停药;与阿立哌唑相比,布瑞哌唑治疗相关静坐不能发生率更低,周书喆等^[13]研究中布瑞哌唑组静坐不能发生率为 14.67%,低于阿立哌唑组 18.27%;CITROME 等^[12]研究中布瑞哌唑组静坐不能发生率为 9.4%,低于阿立哌唑组 21.2%。WARD 等^[19]青少年精神分裂症研究中布瑞哌唑、安慰剂和阿立哌唑组 EPS 发生率分别为 6%、5% 和 11%。表明布瑞哌唑的 EPS 发生率整体较低,可以成为因 EPS 换药人群的治疗选择之一。

4.1.2 中度体重增加

CORRELL 等^[9]、KANE 等^[10]研究中布瑞哌唑组 2mg/4mg 组平均体重增加 1.28~1.89 kg 高于安慰剂组 0.35~0.42 kg;瑞哌唑组体重出现具有临床意义升高($\geq 7\%$)的患者比例布 8.8%~12.2% 高于安慰剂组 3.9%~4.4%。CITROME 等^[12]研究中布瑞哌唑组平均体重增加(4.3 kg)与阿立哌唑组(3.8 kg)相近,但需注意布瑞哌唑 $\geq 7\%$ 体重增加率(35%)高于阿立哌唑(19%),研究者认为可能与研究中黑人/非裔美国人占比较高(74%)相关,该类人群或更易出现抗精神病药相关体重增加。

WARD 等^[19]青少年精神分裂症研究中布瑞哌唑组、安慰剂组和阿立哌唑组分别平均增加 0.8、0.0 和 0.5 kg,年龄/性别调整后体重 Z 分数较基线变化虽有统计学意义,但临床意义有限。

4.1.3 代谢指标

布瑞哌唑对成人和青少年患者空腹血脂(总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)、血糖无临床意义变化,与安慰剂/阿立哌唑对比在统计学上差异无统计学意义^[9-13,19]。

4.1.4 泌乳素

布瑞哌唑对成人和青少年患者泌乳素影响较小;仅周书喆等^[13]研究中布瑞哌唑高泌乳素血症发生率 7.07% (阿立哌唑 0),研究者认为与女性患者占比高(60.5%)相关,无临床严重后果。

4.1.5 QT 间期

成人和青少年急性精神分裂症研究中布瑞哌唑对 QTc 间期影响极小,无患者出现 QTc > 450 ms,无心律失常风险^[9-13,19]。

4.2 精神分裂症长期维持 / 52 周治疗的安全性与耐受性

FLEISCHHACHER 等^[14] 研究中布瑞哌唑组 TEAE 发生率 (43.3%) 低于安慰剂 (55.8%), 因 TEAE 停药率 (5.2%) 也低于安慰剂 (11.5%), 无发生率 ≥ 5% 且高于安慰剂的 TEAE; 严重不良事件以“精神分裂症恶化”为主 (3.1% vs. 10.6%), 与药物无关。

ISHIGOOKA 等^[15]、FORBES 等^[16] 研究中,布瑞哌唑 TEAE 绝大多数为轻中度,最常见 TEAE 为“精神分裂症恶化”(11.6% ~ 22.4%) 和鼻咽炎 (23.1%), 与疾病本身慢性特性相关,非药物直接毒性,因 TEAE 停药率为 14.6% ~ 15.3%, 主要原因仍为精神分裂症恶化 (8.8% ~ 11.4%)。

ATKINSON 等^[20] 青少年精神分裂症长期研究中布瑞哌唑 TEAE 发生率 56.9%, 常见为嗜睡 (10.2%)、头痛 (9%)、体重增加 (9%), 静坐不能 (2.4%), 均为轻中度,无严重安全事件。

4.2.1 EPS 长期风险

布瑞哌唑长期治疗中 EPS 发生率低, FLEISCHHACHER 等^[14] 研究中与安慰剂组在所有 EPS 量表评分上无显著差异,提示长期维持治疗中 EPS 风险未高于安慰剂; ISHIGOOKA 等^[15]、FORBES 等^[16] 3 项长期研究中, EPS 相关评估量表评分从基线到 52 周均无临床意义变化,提示长期治疗中 EPS 风险稳定,无显著加重趋势。

ATKINSON 等^[20] 青少年精神分裂症长期研究中 6.6% 的患者出现 EPS 相关不良反应,包括静坐不能、肌张力障碍、帕金森样症状等。

4.2.2 对体重的长期影响

ISHIGOOKA 等^[15]、FORBES 等^[16] 研究中体重呈轻微增加趋势,平均增幅范围为 1.61 ~ 2.1 kg, 无“显著体重激增”情况, ≥ 7% 体重增加率为 18.6% ~ 24.2%, 虽高于急性阶段,但仍低于奥氮平 (长期 ≥ 7% 体重增加率约 30%)。

ATKINSON 等^[20] 青少年精神分裂症长期研究中平均体重增加 3.8 kg (6 个月以上), 高于成人 1 年体重增加 (2 kg), 可能与青少年生长发育特性相关,校正年龄性别后,长期用药中 19.8% 患者体重 Z 评分增加 ≥ 0.5, 需定期监测体重变化。

4.2.3 代谢指标

FORBES 等^[16] 研究报告 3.8% 的代谢综合征发生率,空腹血糖平均变化范围为“+ 2.3 至 + 2.7 mg · dL⁻¹”,总胆固醇平均变化范围为“- 0.2 至 + 2.5 mg · dL⁻¹”,均远低于“临床需干预”的代谢异常阈值,且长期 (52 周) 无持续恶化趋势。FLEISCHHACHER 等^[14] 研究中布瑞哌唑组甘油三酯 ≥ 50 mg · dL⁻¹ 升高率 (16.3%) 高于安慰剂 (7.4%), 但无患者因代谢异常停药; ATKINSON 等^[20] 青少年精神分裂症长期研究中空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯等仅出现轻微变化,无临床意义。

4.2.4 泌乳素

成人精神分裂症长期研究中泌乳素变化较小,仅 FORBES 等^[16] 研究中 0.3% 的患者报告高催乳素血症,无临床相关异常发现。青少年精神分裂症长期研究中泌乳素轻度增加, ATKINSON 等^[20] 研究中 25.3% 的患者催乳素水平超过正常上限。

4.2.5 QT 间期

成人和青少年精神分裂症长期研究中 QT 间期无异常延长,无心血管相关严重不良事件^[14,16,19]。

5 用药注意事项

与其他抗精神病药物一样,布瑞哌唑带有黑框警告,提示用于痴呆相关精神病老年患者时,会增加死亡风险,主要与心血管事件和感染相关;同时,用于 ≤ 24 岁患者时,需警惕自杀想法和行为风险增加,尤其是在治疗初期和剂量调整阶段,需密切监测患者情绪和行为变化;第三代抗精神病药 (包括布瑞哌唑、阿立哌唑、卡利拉嗪) 对 D₂、D₃ 和 5-HT_{1A} 受体的激动作用,可能引发冲动控制障碍^[21],布瑞哌唑上市后报告了该不良反应,尤其是赌博冲动,如果患者出现此类症状,应考虑降低剂量或停药。

与强效 CYP3A4 或 CYP2D6 抑制剂 (如酮康唑、帕罗西汀) 合用时,布瑞哌唑血药浓度升高,需将剂量减半;与强效 CYP3A4 诱导剂 (如利福平) 合用时,血药浓度降低,需将剂量加倍并根据临床反应进一步调整; CYP2D6 慢代谢者同时使用强效 / 中效 CYP3A4 抑制剂时,剂量需减至常规剂量的 1/4。

用药期间应定期监测患者精神状态、认知功能、体重、血糖、血脂及心电图,尤其在用药初期 (前 3 个月) 和剂量调整时,及时发现并处理可能出现的不良反应。布瑞哌唑的常规给药需要滴定,成人起始剂量为每日 1 mg,根据患者耐受性和疗效,每 3 ~ 7 d 递增 1 mg,最大剂量不超过 4 mg · d⁻¹,对于老年患者 (≥ 65 岁),因肝肾功能生理性减退,起始剂量建

议为每日 0.5 mg, 滴定速度需减慢。布瑞哌唑突然停药可能引起焦虑、失眠、恶心、头晕等撤药症状, 建议逐渐减量(如每周减少 0.5 ~ 1 mg), 避免突然停药。如患者出现以下情况需立即就医——自杀念头、冲动行为加重; 心慌、胸闷、呼吸困难; 持续恶心呕吐、严重头晕; 血糖/血脂异常升高; 体重短期内明显增加。

6 特殊人群用药

孕期需在权衡利弊后使用, 布瑞哌唑可通过胎盘屏障(脐血/母血浓度比 0.37), 新生儿出生后血浆药物浓度与脐血浓度相近并逐渐下降, 产后母亲血浆中布瑞哌唑浓度会较分娩时显著升高(第五天约为分娩时的 3.5 倍), 需密切监测不良事件并考虑剂量调整^[22]; 布瑞哌唑可进入乳汁, 对婴儿风险不明确但无法排除, 建议用药期间停止哺乳; 儿童用药安全性和有效性尚未得到证实, 需谨慎使用; 65 岁以上老年患者与年轻患者(18 ~ 45 岁)的药物暴露量相似, 但样本量较小($n = 33$)且老年患者可能存在多器官功能减退及合并用药较多的情况, 临床用药时仍需密切监测。中度肾功能不全(肌酐清除率 $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)患者的药物暴露量高于肾功能正常患者, 因此对于此类患者, 精神分裂症治疗的最大推荐剂量为 $3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 重度肾功能不全及终末期肾病患者的药动学数据有限, 临床用药需谨慎。中度至重度肝功能不全患者的药物暴露量增加, 精神分裂症治疗的最大推荐剂量为 $3 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 轻度肝功能不全患者无需调整剂量。

特殊人群(孕期、哺乳期、儿童、老年人、肝肾功能不全者)用药前需主动告知医生自身情况, 以便医生评估用药可行性及合适剂量。老年患者及肝肾功能不全患者, 用药期间需定期复查肝肾功能、血常规等相关指标, 以便医生及时调整治疗方案。

7 结论

布瑞哌唑作为一种多靶点作用的新型非典型抗精神病药物, 其疗效和安全性已在多项临床研究中得到证实, 是治疗成人精神分裂症的新选择, 因其安全性方面的显著优势尤其适用于使用其他抗精神病药出现不良反应或无法耐受的患者。但当前应用仍存在局限: 一是针对难治性精神分裂症、儿童青少年、孕妇、老年精神障碍等特殊人群的高质量循证证据仍较缺乏, 无法明确布瑞哌唑在该人群中的疗效及安全性, 目前布瑞哌唑在国外获批用于 13 ~ 17 岁青少年精神分裂症的治疗, 而国内暂未批准该适应症, 仅 2 项研究样本量较小, 且随访

时间较短(均不足 1 年), 长期安全性和有效性数据不足, 用药需格外谨慎; 二是个体化用药方案(如剂量调整、合并用药时的相互作用管理)需进一步结合患者基因型、临床表型等精准优化, 同时, 合并糖尿病、心血管疾病等基础疾病的患者在纳入研究中多被排除, 缺乏相关用药安全性数据(如对血糖、血压的影响), 对于上述特殊人群, 应开展个体化评估并加强用药监测; 三是长期治疗对神经内分泌、心血管系统的潜在影响仍需更长周期的随访数据支持。

参考文献:

- [1] 司天梅, 吴仁容. 中国精神分裂症防治指南 2025 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025: 8.
- [2] 丁颖, 魏宇梅, 屈跃丹, 等. 精神分裂症治疗药物的全球管线和研发趋势分析[J]. 药学进展, 2025, 49(6): 417—425.
- [3] 杨飞瀑, 何洋, 王震, 等. 抗精神分裂症药物研究进展[J]. 药学报, 2016, 51(12): 1809—1821.
- [4] GIRGIS R R, FORBES A, ABI-DARGHAM A, et al. A positron emission tomography occupancy study of brexpiprazole at dopamine D₂ and D₃ and serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors, and serotonin reuptake transporters in subjects with schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(5): 786—792.
- [5] MAEDA K, SUGINO H, AKAZAWA H, et al. Brexpiprazole I: *In vitro* and *in vivo* characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 350(3): 589—604.
- [6] WONG D F, RAOUFINIA A, BRICMONT P, et al. An open-label, positron emission tomography study of the striatal D₂/D₃ receptor occupancy and pharmacokinetics of single-dose oral brexpiprazole in healthy participants [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(5): 717—725.
- [7] ISHIGOOKA J, IWASHITA S, HIGASHI K, et al. Pharmacokinetics and safety of brexpiprazole following multiple-dose administration to Japanese patients with schizophrenia [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(1): 74—80.
- [8] SASABE H, KOGA T, FURUKAWA M, et al. Pharmacokinetics and metabolism of brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator and its main metabolite in rat, monkey and human [J]. *Xenobiotica*, 2021, 51(5): 590—604.
- [9] CORRELL C U, SKUBAN A, OUYANG J, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(9): 870—880.
- [10] KANE J M, SKUBAN A, OUYANG J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2015, 164(1-3): 127—135.
- [11] ISHIGOOKA J, IWASHITA S, TADORI Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study

- [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(9):692—700.
- [12] CITROME L, OTA A, NAGAMIZU K, *et al.* The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: Results from a randomized, exploratory study [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2016, 31(4):192—201.
- [13] 周书喆,李良,杨栋,等. 布瑞哌唑片治疗成人急性期精神分裂症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(5):654—658.
- [14] FLEISCHHACKER W W, HOBART M, OUYANG J, *et al.* Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(1):11—21.
- [15] ISHIGOOKA J, IWASHITA S, TADORI Y. Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: A 52-week, open-label study [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018,72(6):445—453.
- [16] FORBES A, HOBART M, OUYANG J, *et al.* A long-term, open-label study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as maintenance treatment in adults with schizophrenia[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(5):433—441.
- [17] FDA. REXULTI (Brexiprazole Tablets) prescribing information [EB/OL]. 2021-12-01. [2026-02-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/205422s007lbl.pdf
- [18] WANG Y, WANG X, LARSEN F, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of brexpiprazole to support its indication and dose selection in adolescents with schizophrenia [J]. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(11):1290—1299.
- [19] WARD C, PEJOVIĆ MILOVANČEVIĆ M, KOHEGYI E, *et al.* Efficacy and safety of brexpiprazole in adolescents with schizophrenia: A multicountry, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an active reference [J]. *Lancet Psychiatry*, 2025, 12(5):345—354.
- [20] ATKINSON S D, SHAH A, BURGESS M V, *et al.* Safety and tolerability of brexpiprazole in adolescents with schizophrenia: A long-term, open-label study [J]. *JAACAP Open*, 2024, 3(2):313—322.
- [21] 陈俐合,郭茜,刘晓华,等. 第三代抗精神病药物引发冲动控制障碍的研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生,2024,24(2):121—127.
- [22] KONISHI T, KITAHIRO Y, FUJIWARA N, *et al.* Pharmacokinetics of brexpiprazole, quetiapine, risperidone, and its active metabolite paliperidone in a postpartum woman and her baby [J]. *Ther Drug Monit*, 2024, 46(5):687—691.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2025-12-18)

· 科学文摘 ·

围手术期基于派安普利单抗的联合治疗在可切除非小细胞肺癌患者中的临床研究

引自:WANG M, *et al.* Perioperative penpulimab-based combination therapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (ALTER-L043): An open-label, multicenter, randomized, phase II trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2026,11(1):21.

尽管围手术期免疫治疗联合新辅助化疗已改善可切除非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的临床结局,但最佳联合治疗策略仍不明确。这项多中心、开放标签、随机、II期临床试验(ALTER-L043; NCT04846634)旨在评估围手术期派安普利单抗联合安罗替尼(伴或不伴新辅助化疗)在可切除 NSCLC 患者中的疗效与安全性。符合条件的患者按 1:1:1 随机分配,接受 3~4 周期新辅助治疗:派安普利单抗(第 1 天 200 mg)+安罗替尼(第 1~14 天 12 mg)联合化疗组、派安普利单抗联合化疗组、或派安普利单抗联合安罗替尼组,随后进行手术及匹配的辅助治疗。主要终点为研究者评估的主要病理缓解(major pathologic response, MPR)率。2021 年 12 月 3 日至 2024 年 1 月 23 日期间,90 例患者被随机分配至派安普利单抗+安罗替尼联合化疗组($n=30$)、派安普利单抗联合化疗组($n=30$)或派安普利单抗联合安罗替尼组($n=30$)。确定性手术率分别为 92.6%、89.7% 和 70.0%。在接受手术的患者中,MPR 率和病理完全缓解率分别为:派安普利单抗+安罗替尼联合化疗组 76.0% (95% 置信区间 54.9~90.6) 和 52.0% (95% 置信区间 31.3~72.2);派安普利单抗联合化疗组 57.7% (95% 置信区间 36.9~76.7) 和 50.0% (95% 置信区间 29.9~70.1);派安普利单抗联合安罗替尼组 52.4% (95% 置信区间 29.8~74.3) 和 38.1% (95% 置信区间 18.1~61.6)。在所有治疗阶段, ≥ 3 级治疗相关不良事件的发生率分别为 26.7%、20.0% 和 30.0%。派安普利单抗联合安罗替尼(伴或不伴新辅助化疗)在可切除 NSCLC 患者中展现出令人鼓舞的疗效和可控的安全性,提示其作为围手术期可行治疗方案的潜力。