

药效学研究

Pharmacodynamics Study

阿立哌唑长效制剂动物药效及给药部位
药物残留的研究Pharmacodynamics study of long-acting aripiprazole injection in animals and drug
residues at the site of administration

唐琦¹, 梁燕妮¹, 叶观莲¹,
杨妤妲¹, 尹霞¹, 陈斌^{1,2},
王燕清^{1,2}

(1. 珠海市丽珠微球科技有限公司, 广东 珠海
519090; 2. 丽珠医药集团股份有限公司, 广东
珠海 519090)

TANG Qi¹, LIANG Yan-ni¹,
YE Guan-lian¹, YANG Yu-da¹,
YIN Xia¹, CHEN Bin^{1,2},
WANG Yan-qing^{1,2}

(1. Livzon Microsphere Technology Co.,
Ltd., Zhuhai 519090, Guangdong
Province, China; 2. Livzon Pharmaceutical
Group Inc, Zhuhai 519090, Guangdong
Province, China)

基金项目: “重大新药创制” 国家科技重大专项基
金资助项目(2017ZX090201004-016); 广
东省“珠江人才计划” 引进第六批创
新创业团队资助项目
(2016ZT06Y229)

作者简介: 唐琦(1994-), 女, 主管药师, 主要
从事生物样品分析及药物的非临床药
代动力学研究

通信作者: 陈斌, 正高级工程师, 硕士生导师
Tel: (0756) 8135841
E-mail: chenbin01@livzon.cn

摘要:目的 建立雄性 SD 大鼠肌肉组织中阿立哌唑定量方法, 并用于阿立哌唑
长效制剂的注射部位药物残留研究, 同时进行小鼠体内的药效比较研究。**方法**
用超高效液相色谱-三重四级杆质谱联用技术(UPLC-MS/MS) 对大鼠肌肉
组织中阿立哌唑含量进行测定。样品预处理: 肌肉组织用含 5% 乙酸的 30% 乙
腈溶液匀浆处理后, 经 0.1% 甲酸乙腈沉淀后检测。色谱柱: Waters HSS T3TM
C₁₈ 柱(2.1 mm × 50.0 mm, 1.8 μm), 流动相: 0.1% 甲酸的 5% 乙腈水溶液 -
0.1% 甲酸的 95% 乙腈水溶液, 流速: 0.6 mL · min⁻¹, 进样体积: 5 μL。用电喷
雾离子源正离子模式进行监测。SD 大鼠分别肌内注射 25 mg · mL⁻¹ 阿立哌唑
微球(MS) 和阿立哌唑长效注射剂(商品名: Abilify Maintena[®], AM), 用
UPLC-MS/MS 法检测肌肉组织的残留情况。用苯环己哌啶(PCP) 急性给药构
建小鼠高自发运动模型, 并对阿立哌唑微球(40、80、240 mg · kg⁻¹) 和阿立哌唑
长效注射剂(80 mg · kg⁻¹) 的药效进行比较研究。**结果** 给药 28 d 后, MS 制剂
的药物残留比例为 6.27% ~ 12.38%, AM 制剂的残留比例为 23.31%; 给药 35 d
后, MS 制剂的平均药物残留比例为 0.58% ~ 2.94%, AM 制剂的残留比例为
10.28% ~ 18.87%。AM 制剂和 MS 制剂各剂量(40、80、240 mg · kg⁻¹) 均可以
抑制 PCP 引起的小鼠自发性运动。**结论** MS 对于 PCP 引起的小鼠自发性运动的
抑制作用与 AM 相同, 且呈一定的量效关系, 但其在注射部位的药物残留低于
阿立哌唑长效注射剂。

关键词: 阿立哌唑; 微球; 长效制剂; 超高效液相色谱-质谱联用; 药物残留

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.018

中图分类号: R971.41 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)07-0995-07

Abstract: Objective To establish a method for the quantification of
aripiprazole in male SD rats muscle, and apply it to the research of drug
residue at injection site in rats after administration of long-acting
aripiprazole injection (LAI), and to compare the pharmacodynamics in
mice. **Methods** An ultra-high performance liquid chromatography
tandem mass spectroscopy (UPLC-MS/MS) assay was used to
determine the concentration of aripiprazole in rats muscle. Sample pre-
treatment: Muscle tissue was homogenized in a 30% acetonitrile solution
containing 5% acetic acid, and then precipitated with 0.1% formic acid
in acetonitrile for detection. Chromatography column: Waters HSS T3TM
C₁₈ column (2.1 mm × 50.0 mm, 1.8 μm). Mobile phase: 5%
acetonitrile and 95% acetonitrile both containing 0.1% formic acid.
Flow rate: 0.6 mL · min⁻¹. Injection volume: 5 μL. Mass spectrometry

conditions; electrospray ion – source positive ions mode, multiple reaction monitor (MRM) scanning mode. After intramuscular administration of $25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ aripiprazole microspheres for injection (MS) or long – acting aripiprazole for injection (brand name: Abilify Maintena[®], AM), the drug residue in male SD rats was determined using an UPLC – MS/MS method. The hyperlocomotion model was established by acute administration of phencyclidine (PCP). And a comparative study was conducted on the efficacy of MS ($40, 80, 240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and AM ($80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$).

Results After 28 days of administration, the drug residue ratio of MS group was 6.27% – 12.38%, while that of AM group was 23.31%. After 35 days of administration, the average drug residue ratios were 0.58% – 2.94% and 10.28% – 18.87%, respectively. Both the AM group and each dose ($40, 80, 240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) of MS group could inhibit the spontaneous movement of mice induced by PCP. **Conclusion** The inhibitory effect of Aripiprazole Microsphere for injection is comparable to that of Abilify Maintena on the spontaneous movement of mice caused by PCP. And there is a certain dose – response relationship for MS, while the drug residue at the injection site of MS is much lower than that of Abilify Maintena.

Key words: aripiprazole; microsphere; long – acting formulation; ultra – high performance liquid chromatography tandem mass spectroscopy; drug residue

阿立哌唑是一种非典型抗精神病药,具有多重作用机制。阿立哌唑作为多巴胺 D2 受体部分激动药,同时也能影响 5 – 羟色胺受体 2A (5 – hydroxytryptamine receptor 2A, 5 – HT_{2A}) 和 5 – HT_{1A} 等血清素受体,从而平衡大脑中多巴胺和血清素的水平,缓解精神分裂症和双相情感障碍的症状^[1–3]。阿立哌唑长效注射剂(商品名: Abilify Maintena[®])于 2013 年获得美国食品药品监督管理局的批准上市,用于治疗精神分裂症和双相情感障碍^[1,4],每月注射 1 次(400 mg),可以提高患者的依从性。阿立哌唑长效注射剂主要为阿立哌唑一水合物的微晶形式,主要通过阿立哌唑的缓慢溶解实现缓释^[5];而微球则是通过将药物包埋进高分子骨架中,随着辅料的溶蚀、崩解等过程药物逐渐释放,从而达到缓释效果,且两者有着相似的药代动力学特征^[6]。苯环己哌啶(phencyclidine, PCP)是一种 N – 甲基 – D – 天冬氨酸(N – methyl – D – aspartate, NMDA)受体的非竞争性拮抗药^[7–8],从 20 世纪 90 年代开始,PCP 诱导的精神分裂症动物模型可靠性和可重复性经广泛论证后得到认可,目前该模型大量用于精神分裂症的病理学机制研究以及相关药物的开发,而急性给药多用于模拟精神分裂症阳性症状。本研究主要通过 SD 大鼠单次给药后注射部位的药物残留检测和 C57 小鼠中的自发活动抑制效果,对阿立哌唑的 2 种长效制剂进行比较研究。

材料与方法

1 材料

动物 SPF 级雄性 SD 大鼠,鼠龄 9 ~ 10 周,体质

量 300 ~ 400 g, SPF 级雄性 C57 小鼠,鼠龄 5 ~ 6 周,体重 20 ~ 25 g,均购自广东省医学实验动物中心。动物生产许可证号: SCXK(粤)2020 – 0002。本实验经珠海市丽珠微球科技有限公司实验动物伦理委员会批准(伦理批号: 20210101、20220110)。

药品与试剂 阿立哌唑对照品,含量: 99.7%,批号: 10076 – 202003,购自中国食品药品检定研究院;阿立哌唑 – d8 溶液,含量: $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,批号: FN08291901,购自西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;阿立哌唑长效注射剂(商品名: Abilify Maintena[®]),规格: 每支 400 mg,批号: 8G89YKA2、8J93YKA3、9L75YKA,注册证号: 国药准字 HJ20230055,日本 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. 生产;注射用阿立哌唑微球,规格: 每支 350 mg,批号: 20200701、20200702、20200703、20210602、20210603、20210701、20210901、20210902、20211001、20211002、20220201、20220202,珠海市丽珠微球科技有限公司自制。PCP,由中国上海医药工业研究院有限公司合成。

仪器 XEVO TQ – XS 超高效液相质谱联用仪,沃特世科技(上海)有限公司产品; Millipore – Q 超纯水仪,西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司产品; T10 匀浆机,艾卡仪器设备有限公司产品;多功能自发活动箱,上海吉量软件科技有限公司产品。

2 药物制备

每支阿立哌唑长效注射剂中加入专用溶剂 8.0 mL,每支注射用阿立哌唑微球中加入专用溶剂 7.5 mL,混匀。

3 动物分组、给药方法与实验方法

药物残留研究 将 108 只大鼠分为 18 组,经肌

内注射分别给予不同批次的阿立哌唑长效注射剂(给药后 28 d 有 1 组, 35 d 有 5 组)和阿立哌唑微球(给药后 28 d 有 3 组, 35 d 有 9 组), 剂量均为 $25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其中 4 组大鼠在给药后 28 d 采集给药部位肌肉组织, 其余各组大鼠在给药后 35 d 采集给药部位肌肉组织, 称重记录。按照“4”项下的方法检测药物浓度, 然后按照下式计算药物残留比例。药物残留比例 (%) = $[\text{匀浆液中浓度} (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}) \times 13 (\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}) \times \text{组织质量} (\text{g}) / \text{实际给药量} (\text{mg}) / 1.0 \times 10^6] \times 100\%$ 。其中, 按匀浆比例 1:12 计算, 每克组织的匀浆液体积为 13 mL。

药效研究 将 C57 小鼠随机分为 7 组, 每组 10~13 只, 分别为正常组、模型组、空白微球组 (VEH, $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 空白微球)、对照组 (AM, $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 阿立哌唑长效注射剂, Abilify Maintena[®]) 和微球低、中、高剂量组 (MS-L、MS-M、MS-H, 40、80、240 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 阿立哌唑微球)。正常组和模型组均给予正常喂养, 其余各组均肌肉注射相应剂量的药物; 除正常组外, 其余各组均在给药后的 7、14、21 和 28 d 单次腹腔注射 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ PCP, 随后放入自发活动箱内连续采集动物活动视频 90 min。

4 注射部位药物残留的测定方法

色谱条件 色谱柱: Waters HSS T3TM C₁₈ 柱 (2.1 mm × 50.0 mm, 1.8 μm), 流动相: 0.1% 甲酸的 5% 乙腈-水溶液 (A)-0.1% 甲酸的 95% 乙腈水溶液 (B), 流速: $0.6 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 柱温: 60°C , 进样量: $5 \mu\text{L}$ 。梯度洗脱程序: 0~1.6 min, 30% B; 1.6~2.0 min, 30%→95% B; 2.0~2.8 min, 95% B; 2.8~2.9 min, 95%→30% B; 2.9~3.5 min, 30% B。

质谱条件 用电喷雾离子源, 在正离子检测模式下, 选择多反应监测 (multi-response monitoring, MRM) 模式进行二级质谱分析。离子源温度为 150°C , 脱溶剂温度为 500°C , 毛细管电压为 1.0 kV, 锥孔电压为 20 V, 碰撞电压为 25 eV; 用于定量分析的 MRM 通道为阿立哌唑 m/z 448.3→ m/z 285.2 和阿立哌唑-d8 (内标) m/z 456.3→ m/z 293.2。

储备液及工作液的配制 称量 2 份阿立哌唑对照品, 配制成 $1.00 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的储备液, 再分别稀释成系列标曲工作液 (2.00、5.00、10.00、40.00、100.00、200.00、500.00、1 000.00 和 3 000.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 和质控工作液 (6.00、60.00、400.00 和 2 000.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 选择阿立哌唑-d8 作为内标。制备标准曲线和质控样品时, 取空白匀浆液 $90 \mu\text{L}$ 加入标准曲线工作液或质控工作液 $10 \mu\text{L}$, 混匀即可。

肌肉组织样品预处理 取称重后的肌肉组织, 按照质量: 体积 = 1:12 的比例加入相应体积的匀浆介质 (含 5% 乙酸的 30% 乙腈溶液), 用匀浆机处理组织样品至无明显的组织块。

匀浆液样品预处理 将匀浆液置于 4°C 下、以 $9\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 25 min, 取上层匀浆液 $100 \mu\text{L}$, 加入 0.1% 甲酸的乙腈溶液 (含 $0.2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的阿立哌唑-d8) $800 \mu\text{L}$, 涡旋混匀, 再以 $1.4 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 取上清液 $60 \mu\text{L}$, 加入纯水 $140 \mu\text{L}$, 混匀后取 $5 \mu\text{L}$ 进样检测。

5 方法学考察

专属性 取空白匀浆液、空白匀浆液混合内标、空白匀浆液混合阿立哌唑对照品、给药后 15 min 样品, 按“匀浆液样品预处理”项下沉淀处理分析。

残留实验 进样定量上限样品后, 通过进样空白样品来评估残留程度。在空白样品中检测到的阿立哌唑峰面积应不超过定量下限峰面积的 20.0%, 阿立哌唑-d8 峰面积应不超过定量下限样品中内标峰面积的 5.0%。

标准曲线与定量下限 取空白大鼠匀浆液 $90 \mu\text{L}$, 加入阿立哌唑标准溶液 $10 \mu\text{L}$, 配制成质量浓度分别为 0.20、0.50、1.00、4.00、10.00、20.00、50.00、100.00 和 300.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的组织匀浆液样品作为标准曲线样品, 按“匀浆液样品预处理”项下沉淀法处理分析。以阿立哌唑的质量浓度为横坐标 (x), 以阿立哌唑和内标的峰面积比值为纵坐标 (y), 用 $1/x^2$ 加权最小二乘法进行线性回归拟合, 求得标准曲线。定量下限为标准曲线的最低浓度, 定量下限样品中阿立哌唑的信噪比不低于 10, 5 个平行样品的准确度在 $\pm 20.0\%$ 内, 精密度不大于 20.0%。

精密度与回收率 按照标准曲线的制备方法配制定量下限、低、中、高 4 个质量浓度 (0.20、0.60、40.00 和 200.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的质量控制 (quality control, QC) 样品, 按“匀浆液样品预处理”方法处理, 每个质量浓度水平平行制备 5 个样品, 3 个分析批分 3 d 进行, 根据随行的标准曲线计算各质控样品的浓度、准确度 (与标示浓度的偏差) 和精密度。除定量下限的准确度应在 $\pm 20.0\%$ 以内, 精密度应不超过 20.0% 外, 其余 QC 样品的准确度均应在 $\pm 15.0\%$ 以内, 精密度应不超过 15.0%。同法配制 0.20、40.00 和 200.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 QC 样品, 每个质量浓度 3 个样品, 按“匀浆液样品预处理”项下处理后测定阿立哌唑峰面积 (A_1); 另取空白匀浆液 $100 \mu\text{L}$ 按“匀浆液样品预处理”方法处理后, 加入相应质量浓度的质控工作液 $10 \mu\text{L}$, 每个质

量浓度3个样品,测定待测物峰面积(A_2)。阿立哌唑的提取回收率为两峰面积比值($A_1/A_2 \times 100\%$)。

6 统计学处理

用 MassLynx 4.2 软件对样品数据进行采集,用 TargetLynx 软件对阿立哌唑和内标阿立哌唑-d8 的峰面积进行积分,用 Excel 2016 进行数据计算。用 GraphPad Prism 9 进行图形绘制和统计分析。注射部位药物残留用单因素方差分析(35 d 的数据因方差不齐,用 Brown - Forsythe and Welch 单因素方差分析)比较组间差异;药效研究用重复测量方差分析比较组间和不同时间点的差异。

结 果

1 方法学考察

专属性 6 份空白匀浆液样品处理分析结果表明,阿立哌唑和内标阿立哌唑-d8 均能较好地与基质中的物质分离开,在阿立哌唑和阿立哌唑-d8 的出峰位置均无干扰,见图 1。

残留实验 进样定量上限样品后进样空白样品,在阿立哌唑和阿立哌唑-d8 出峰位置(保留时间分别约为 1.07 min)无待测物峰,系统内无残留。

标准曲线与定量下限 阿立哌唑匀浆液样品在 0.20 ~ 300.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内,线性关系良好,回归方程标准曲线为 $y = 6.78 \times 10^{-2}x + 1.31 \times 10^{-2}$ ($R^2 = 0.9979$),各标准曲线样品均符合要求^[5-6]。定量下限为 0.20 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,5 个定量下限样品中阿立哌唑的信噪比均大于 10,精密度为 7.44%。

精密度与回收率 阿立哌唑匀浆液样品的准确度、精密度和回收率检测结果见表 1,批内准确度和批间准确度在 -10.30% ~ 11.18%,批内精密度和批间精密度在 2.59% ~ 11.48%,这说明该方法的准确度和重现性较好。阿立哌唑的回收率为 96.47% ~ 99.11%,这说明不同质量浓度的回收率相近。

2 药物残留研究结果

SD 大鼠注射部位的药物残留研究结果,见表 2。3 批 MS 制剂单次肌内注射给药 28 d 后的平均药物残留比例在 6.27% ~ 12.38% 内,与 AM 制剂的残留比例(23.31%)有显著性差异(均 $P < 0.01$);成对比较结果表明:3 批 MS 制剂中有 2 批制剂的残留与 AM 制剂均有显著性差异(均 $P < 0.01$)。5 批 AM 制剂单次

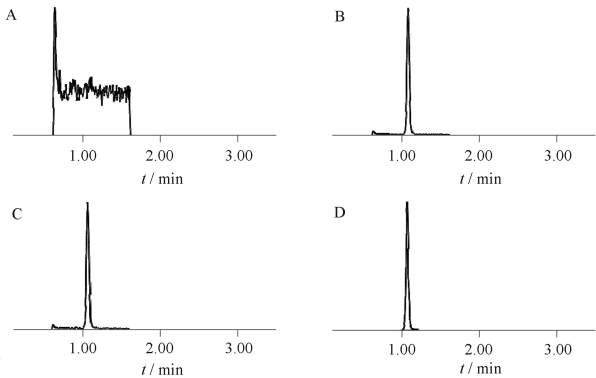


图 1 阿立哌唑和内标阿立哌唑-d8 的典型色谱图
Figure 1 Typical chromatograms of aripiprazole and aripiprazole-d8 (internal standard)
A: Blank homogenate; B: Blank homogenate mixed with aripiprazole; C: Blank homogenate mixed with internal standard; D: Sample after administration.

表 1 用超高效液相色谱-三重四级杆质谱联用技术检测阿立哌唑的准确度、精密度和回收率

Table 1 The results of aripiprazole for accuracy, precision and extraction recovery using ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectroscopy method

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra – day(n = 5)			Inter – day(n = 15)			Extraction recovery(%)
	Measured	RSD(%)	RE(%)	Measured	RSD(%)	RE(%)	
	(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)			(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)			
0.20	0.18 ± 0.01	8.33	– 10.30	0.20 ± 0.023	11.48	– 1.25	98.45
	0.22 ± 0.01	3.77	11.18				
	0.19 ± 0.01	7.44	– 4.64				
0.60	0.61 ± 0.02	3.54	2.06	0.63 ± 0.030	4.84	4.65	–
	0.64 ± 0.02	3.22	7.58				
	0.63 ± 0.04	6.55	4.30				
40.00	40.09 ± 1.04	2.59	0.20	41.24 ± 1.39	3.38	3.10	96.47
	41.42 ± 1.20	2.91	3.54				
	42.21 ± 1.19	2.81	5.56				
200.00	191.31 ± 6.68	3.49	– 4.34	201.41 ± 11.71	5.81	0.71	99.11
	201.03 ± 11.65	5.80	0.52				
	211.89 ± 5.88	2.77	5.94				

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

肌内注射给药 35 d 后的平均药物残留比例在 10.28% ~ 18.87% 内, 9 批 MS 制剂的平均残留比例在 0.58% ~ 2.94% 内, 与 AM 制剂合并后的药物残留比例(15.99%, $P < 0.01$) 有显著性差异, 各批 MS 制剂的残留比例无明显差异($P > 0.05$)。

3 药效学研究结果

在每一观测点 90 min 的观测时间内, PCP 腹腔注射给药 20 min 后, 对照组及微球低、中、高剂量组均表现出明显的抑制过度自发运动的作用, 其抑制作用持续至 90 min 观测结束。

各组小鼠的运动轨迹图见图 2。轨迹图显示: 模型组和空白微球组活动距离明显增加, 而对照组及微球低、中、高剂量组的活动距离均明显少于模型组和空白微球组, 且微球制剂的各剂量组表现出一定的量效关系。重复测量方差分析表明, 在 28 d 的观察期内, 各组之间效应差异非常显著($P < 0.001$), 每组不同时间点的效应差异亦非常显著($P < 0.001$), 但组间-时间交互作用无显著性差异, 表明各处理组都有明显疗效, 且药效随时间延长有显著降低。

各组小鼠在给药后不同时间点经 PCP 诱导后的自发活动距离和抑制率见表 3。在 28 d 的观察期内, 对照组和微球低、中、高剂量组的小鼠活动距离与模型组相比, 均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$), 而对照组和微球低、中、高剂量组相互之间均无显著性差异(均 $P > 0.05$), 药效可持续 28 d。

表 2 雄性 SD 大鼠单次肌内注射阿立哌唑微球和阿立哌唑长效注射剂后(25 mg · mL⁻¹)后注射部位药物残留量($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Drug residues at injection site after single intramuscular injection of Abilify Maintena® (AM) and aripiprazole microspheres (MS; 25 mg · mL⁻¹) in male SD rats ($\bar{x} \pm s$)

Collection time	Group	Dose (mg · mL ⁻¹)	n	Residue (μg · g ⁻¹)	Mean residue ratio (%)
28 d	AM - 1	25	6	745.77 ± 284.54	23.31 ± 8.25
	MS - 1	25	6	387.92 ± 313.13	12.38 ± 10.71
	MS - 2	25	6	209.30 ± 126.15	6.66 ± 3.88**
	MS - 3	25	6	229.45 ± 336.27	6.27 ± 8.10**
35 d	AM - 1	25	6	505.48 ± 342.25	18.44 ± 12.53
	AM - 2	25	6	408.36 ± 379.53	14.31 ± 13.43
	AM - 3	25	6	287.13 ± 367.43	10.28 ± 13.05
	AM - 4	25	6	541.02 ± 252.83	18.87 ± 8.72
	AM - 5	25	6	411.67 ± 204.38	18.04 ± 8.91
	MS - 4	25	6	25.44 ± 31.37	0.93 ± 1.15####
	MS - 5	25	6	46.01 ± 50.92	1.67 ± 1.98####
	MS - 6	25	6	15.88 ± 10.24	0.58 ± 0.36####
	MS - 7	25	6	39.67 ± 22.78	1.43 ± 0.84####
	MS - 8	25	6	45.46 ± 64.43	1.72 ± 2.42####
	MS - 9	25	6	67.10 ± 95.18	2.49 ± 3.60###
	MS - 10	25	6	24.48 ± 22.55	0.82 ± 0.74####
	MS - 11	25	6	62.05 ± 109.33	2.94 ± 5.28##
	MS - 12	25	6	54.29 ± 29.97	2.32 ± 1.27####

Compared with AM - 1 for 28 d, ** $P < 0.01$; Compared with combination of AM - 1 to AM - 5 for 35 d, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$, #### $P < 0.0001$.

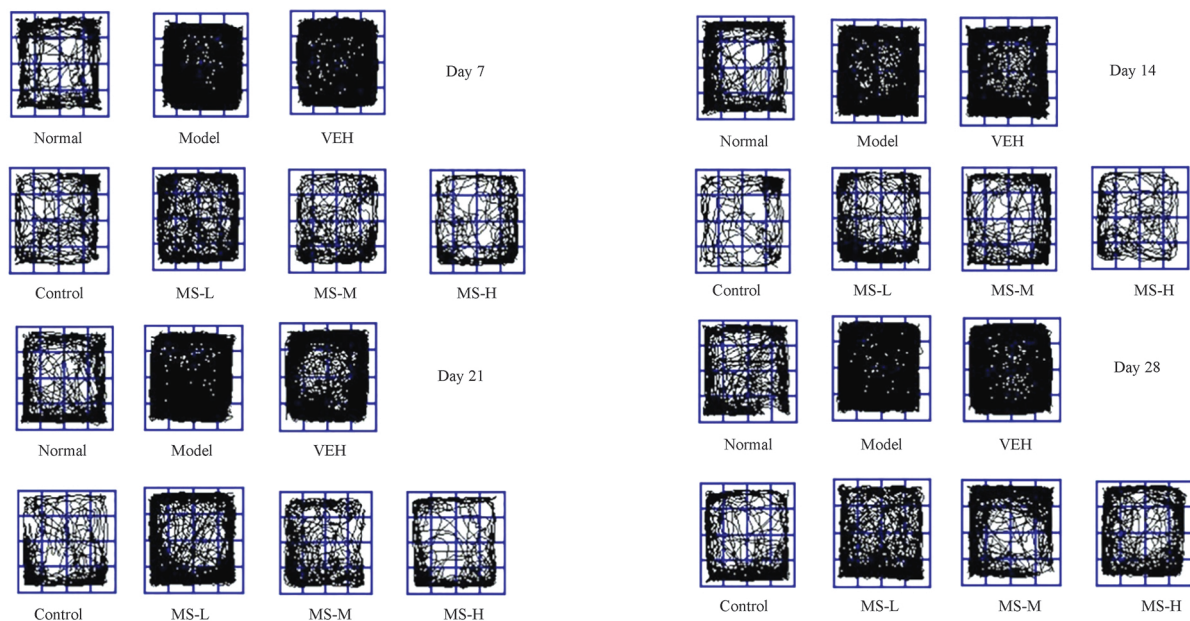


图 2 腹腔注射苯环己哌啶(PCP)后 90 min 内小鼠的自发活动轨迹

Figure 2 The locomotor activity for a 90 min duration after phencyclidine (PCP) administration

Normal group: Normal feeding; Model group: 5 mg · kg⁻¹ PCP; VEH group: 80 mg · kg⁻¹ blank microspheres; Control group: 80 mg · kg⁻¹ AM; MS - L, MS - M, MS - H groups: 40, 80, 240 mg · kg⁻¹ MS, respectively.

表3 小鼠在不同时间点的自发活动总距离和抑制率

Table 3 Total distances and inhibition rates of locomotor activity in mice at different time

Group	n	Total distance(m, $\bar{x} \pm s$)			
		7 d	14 d	21 d	28 d
Normal	10	111. 53 $\pm$ 11. 21	138. 39 $\pm$ 9. 61	113. 86 $\pm$ 9. 41	118. 49 $\pm$ 7. 14
Model	10	221. 64 $\pm$ 25. 75 * * *	247. 76 $\pm$ 19. 97 * * *	273. 94 $\pm$ 29. 75 * * *	280. 08 $\pm$ 36. 53 * * *
VEH	10	213. 74 $\pm$ 24. 22 * * *	225. 53 $\pm$ 19. 54 * * *	264. 17 $\pm$ 18. 88 * * *	237. 81 $\pm$ 35. 04 * * *
Control	12	97. 82 $\pm$ 8. 00 ^{###}	77. 17 $\pm$ 9. 06 * ^{###}	121. 00 $\pm$ 9. 68 ^{###}	136. 35 $\pm$ 8. 73 ^{###}
MS - L	12	124. 31 $\pm$ 8. 40 ^{###}	118. 67 $\pm$ 11. 12 ^{###}	180. 50 $\pm$ 20. 43 [#]	187. 36 $\pm$ 177. 53 [#]
MS - M	13	108. 23 $\pm$ 10. 48 ^{###}	102. 10 $\pm$ 9. 36 ^{###}	154. 14 $\pm$ 12. 64 ^{###}	143. 19 $\pm$ 11. 24 ^{###}
MS - H	12	92. 02 $\pm$ 10. 47 ^{###}	74. 86 $\pm$ 8. 30 * ^{###}	101. 37 $\pm$ 6. 72 ^{###}	142. 20 $\pm$ 13. 56 ^{###}

Group	n	Inhibition rate(%)			
		7 d	14 d	21 d	28 d
Normal	10	-	-	-	-
Model	10	-	-	-	-
VEH	10	3. 56	8. 97	3. 57	15. 09
Control	12	55. 87	68. 85	55. 83	51. 32
MS - L	12	43. 91	52. 10	34. 11	33. 10
MS - M	13	51. 17	58. 79	43. 73	48. 88
MS - H	12	58. 48	69. 79	63. 00	49. 23

- :No data;Compared with normal group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; Compared with model group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$; Inhibition rate = (the total distance of model group - total distance of relative group) / total distance of model group.

讨 论

Abilify Maintena®的临床药物不良反应^[1,9-10]主要包括锥体外系反应(如震颤、肌肉僵直)、体质量增加、失眠焦虑、镇静或嗜睡、胶质肿瘤性神经症状(如抑郁症状加重)和注射部位药物不良反应(如疼痛),其中注射部位相关的药物不良反应的发生率高于5%,但随着治疗周期的延长,其发生率逐渐降低。在食蟹猴中,单次肌肉注射阿立哌唑一水合物(15、120 mg · kg⁻¹)^[11]后,注射部位出现了慢性活动性炎症,表现为泡沫状巨噬细胞浸润、淋巴细胞聚集以及中央坏死区域;注射后3 d,注射部位形成了明显的纤维囊,囊内充满液体和细胞碎片,随着时间的推移,纤维囊壁逐渐增厚,囊内液体和细胞碎片逐渐减少。内部的比格犬的重复毒性研究(40 mg · kg⁻¹,每周1次)结果表明,微球制剂和Abilify Maintena®制剂均有局部的注射刺激反应,解剖可见白色结节,在显微镜下可观察到肉芽性炎症,中心为坏死组织(微球制剂有聚集的异物),外周为单核巨噬细胞、多核巨噬细胞以及其他炎症细胞浸润。这些局部刺激反应可能是由注射和残留的药物引起的,但均有恢复趋势。注射用阿立哌唑微球的药物残留比例低于Abilify Maintena®,可能其注射部位与药物相关的刺激反应程度略有降低,同时也会有更低的药物蓄积风险。

PCP主要通过阻断谷氨酸与NMDA受体复合物的结合^[7-8],抑制谷氨酸的正常信号传导,间接导致多巴胺能神经元过度激活,从而引起自发活动增加和刻板行为^[12]。目前,许多研究表明,阿立哌唑通过激活多巴胺D1受体和5-HT_{1A}受体增加大鼠和小鼠前额叶皮质和中脑皮质中多巴胺的释放,从而改善PCP诱导的症状^[13-15],但阿立哌唑对多巴胺D2受体的激动和对5-HT_{2A}受体的阻断作用是否参与该过程还需进一步证实。阿立哌唑长期给药后可以诱导大鼠的敏化作用,使其对PCP刺激的反应更为敏感,该作用可由青春期持续至成年期,且在雌性大鼠体内更为明显^[16]。而本研究中重复方差分析结果表明,2种阿立哌唑长效制剂的药效均随时间延长有显著降低,但这种降低在不同给药组间互相平行。一方面由于模型组大鼠的自发活动有明显增加,考虑可能是PCP反复刺激引起实验对象适应性的改变而导致药效下降;另一方面可能是由于给药后期血药浓度略有下降,使其敏化作用和药效下降;其中具体原因还需进一步探索。

参考文献:

[1] SHIRLEY M,PERRY C M. Aripiprazole (ABILIFY MAINTENA®): A review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia [J]. *Drugs*,2014,74(10):1097—1110.
[2] CITROME L. Aripiprazole long - acting injectable formulations for schizophrenia: Aripiprazole monohydrate and aripiprazole lauroxil

- [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(2):169—186.
- [3] CORRELL C U, CITROME L, HADDAD P M, *et al.* The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: Evaluating the evidence [J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77(suppl 3):1—24.
- [4] PACCHIAROTTI I, TIHONEN J, KOTZALIDIS G D, *et al.* Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29(4):457—470.
- [5] TOJA-CAMBA F J, GESTO-ANTELO N, MARONAS O, *et al.* Review of pharmacokinetics and pharmacogenetics in atypical long-acting injectable antipsychotics [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7):935.
- [6] CAI Q, HE L, WANG S, *et al.* Process control and *in vitro/in vivo* evaluation of aripiprazole sustained-release microcrystals for intramuscular injection [J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 125:193—204. 2018-12-01 [2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292748/>.
- [7] GRAYSON B, BARNES S A, MARKOU A, *et al.* Postnatal Phencyclidine (PCP) as a neurodevelopmental animal model of schizophrenia pathophysiology and symptomatology: A review [J/OL]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2016, 29:403—428. 2015-10-29 [2024-09-10]. https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2015_403.
- [8] MORRIS B J, COCHRAN S M, PRATT J A. PCP: From pharmacology to modelling schizophrenia [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5(1):101—106.
- [9] FLEISCHHACKER W W, SANCHEZ R, JOHNSON B, *et al.* Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2013, 28(4):171—176.
- [10] RAOUFINIA A, PETERS-STRICKLAND T, NYLANDER A, *et al.* Aripiprazole once-monthly 400 mg: Comparison of pharmacokinetics, tolerability, and safety of deltoid versus gluteal administration [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(4):295—304.
- [11] PAQUETTE S M, DAWIT H, HICKEY M B, *et al.* Long-acting atypical antipsychotics: Characterization of the local tissue response [J]. *Pharm Res*, 2014, 31(8):2065—2077.
- [12] 钟妍, 王劲松, 鲁英鹏, 等. RACK1 在苯环利定致精神分裂症模型小鼠脑中的分布特点[J]. *四川生理科学杂志*, 2021, 43(2):177—179.
- [13] NAGAI T, MURAI R, MATSUI K, *et al.* Aripiprazole ameliorates phencyclidine-induced impairment of recognition memory through dopamine D1 and serotonin 5-HT1A receptors [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 202(1—3):315—328.
- [14] LEITE J V, GUIMARAES F S, MOREIRA F A. Aripiprazole, an atypical antipsychotic, prevents the motor hyperactivity induced by psychotomimetics and psychostimulants in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 578(2—3):222—227.
- [15] NORDQUIST R E, RISTERUCCI C, MOREAU J L, *et al.* Effects of aripiprazole/OPC-14597 on motor activity, pharmacological models of psychosis, and brain activity in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54(2):405—416.
- [16] FREEMAN E, LIN J, CHOW S, *et al.* Sex differences in aripiprazole sensitization from adolescence to adulthood [J/OL]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2017, 156:39—47. 2017-04-04 [2024-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389140/>.

(收稿日期 2024-10-24)

· 科学文摘 ·

卡马利珠单抗辅助 PD-1 阻断治疗鼻咽癌患者的临床研究

引自: LIANG Y L, *et al.* Adjuvant PD-1 blockade with camrelizumab for nasopharyngeal carcinoma: The DIPPER randomized clinical trial [J/OL]. *JAMA*, 2025; e251132. 2025-03-13 [2025-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40079940/>.

LIANG 等评价了卡马利珠单抗辅助治疗局部区域晚期鼻咽癌患者的临床疗效和安全性。该试验是一项随机、开放标签、多中心、Ⅲ期临床试验于2018年8月至2021年11月在中国11个中心进行, 纳入完成诱导同步放化疗的T4N1M0或T1-4N2-3M0 NPC患者。将患者按1:1随机分为试验组(卡马利珠单抗200 mg, 静脉注射, 每3周1次, 共12个周期; $n=226$)和对照组(标准治疗; $n=224$)。主要终点为无事件生存期。次要终点包括远端无转移生存期、局部无复发生存期、总生存期、安全性和健康相关生活质量。

该研究共纳入450例参与者, 中位随访39个月(四分位距33~50)。试验组和对照组的3年无事件生存率为86.9%和77.3%(分层风险比为0.56, 95%置信区间为0.36~0.89, $P<0.01$)。试验组和对照组分别有23例(11.2%)和7例(3.2%)患者报告了3级或4级不良事件。反应性毛细血管内皮增生是与卡马利珠单抗相关的最常见不良事件, 85.8%的患者发生1级或2级不良事件, 而2.0%的患者发生3级或4级不良事件。卡马利珠单抗治疗没有显著的生活质量恶化。

该研究表明, 卡马利珠单抗辅助程序性死亡受体1阻断治疗能够显著提高局部区域晚期鼻咽癌患者的无事件生存期, 且具有可控的安全性。