·新药述评与论坛·

新型抗精神病药 SEP-363856

唐金蕾[1],司淑萍[2],翟金国[1],赵靖平[3],林　烁[1]

(1 济宁医学院精神卫生学院,济宁 272067;2 济宁市精神病防治院,济宁 272051;3 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,精神病学与精神卫生学湖南省重点实验室,长沙 410011)

[摘要] SEP-363856 是一种新型抗精神病药,确切的作用机制未明,目前研究认为,该药与以往的抗精神病药作用机制不同,它不是通过拮抗多巴胺 D_2 受体,而是通过激活 5-羟色胺 1A(5-HT_{1A})受体以及痕量胺相关受体 1(TAAR1)而发挥药理作用。最近 SEP-363856 获得美国 FDA 授予的突破性疗法认定,用于治疗成人精神分裂症。本文对突破性疗法、SEP-363856 的药理作用机制、药动学、药物相互作用、临床应用、安全性和耐受性等相关文献进行综述。

[关键词] SEP-363856;抗精神病药;精神分裂症;临床应用;耐受性

[中图分类号] R971　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)08-0685-05

A novel antipsychotic drug, SEP-363856

TANG Jin-lei[1], SI Shu-ping[2], ZHAI Jin-guo[1], ZHAO Jing-ping[3], LIN Shuo[1]

(1 *School of Mental Health of Jining Medical University*, *Jining* 272067, *China*; 2 *Jining Mental Hospital*, *Jining* 272051, *China*; 3 *Mental Health Institute of The Second Xiangya Hospital*, *Key Laboratory of Psychiatry and Mental Health of Hunan Province*, *Central South University*, *Changsha* 410011, *China*)

[**Abstract**] SEP-363856 is a novel antipsychotic drug, the exact mechanism of action of which is not clear. At present, it is believed that the mechanism of action of sep-363856 is different from that of previous antipsychotic drugs, it does not play a pharmacological role by antagonizing dopamine D_2 receptor, but by activating 5-hydroxytryptamine 1A (5-HT_{1A}) receptor and trace amine-associated receptor 1 (TAAR1). Recently, SEP-363856 has received breakthrough therapy designation of the US Food and Drug Administration for the treatment of adult patients with schizophrenia. In this paper, breakthrough therapy designation, the pharmacological mechanism, pharmacokinetics, drug-drug interaction, clinical application, safety and tolerance of SEP-363856 are reviewed.

[**Key words**] SEP-363856; antipsychotic; schizophrenia; clinical application; tolerance

SEP-363856 是一种具有独特作用机制的新型抗精神病药[1]。2020 年 Sunovion 公司和 Psycho-Genics 公司宣布,SEP-363856 获得美国 FDA 授予的突破性疗法认定,用于治疗成人精神分裂症[2]。SEP-363856 有望成为第 1 个有别于传统抗精神病药和非典型抗精神病药,不通过结合多巴胺 D_2 受体而发挥药理作用的全新药理机制的新型抗精神病药[1-2]。本文对突破性疗法、SEP-363856 的药理作用机制、药动学、药物相互作用、临床应用、安全性及耐受性等相关内容综述如下。

1　突破性疗法

突破性疗法认定(breakthrough therapy designation,BTD)由美国 FDA 于 2012 年 7 月创建[3-6],2013 年第 1 次使用,是加快药物审批的一种新药评

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(ZR2017LH036);山东省医药卫生科技发展计划项目(2015WS0417,2013WS0329);山东省高等学校科技计划项目(J14LK56);济宁医学院教师发展基金(JY2017JS007);济宁医学院大学生科研项目(JYXS2017KJ012)

[作者简介] 唐金蕾,女,硕士研究生,主要从事临床精神病学相关研究。

[通讯作者] 翟金国,男,教授,硕士生导师。联系电话:(0537)3165634,E-mail:zhaijinguo@163.com。

审通道,是继快速通道、加速批准、优先审评后,美国FDA的又一个新药评审通道。BTD旨在加速开发和审查治疗严重或威胁生命疾病的新药。如果想要获得美国FDA突破性疗法认定,需要有初步临床证据表明,该药物可能在临床重要终点指标显示出比现有治疗有实质性改善,即显示出明显的优势。药物应在一个或多个"临床有意义"的终点指标上可证明具备"实质性改善","临床有意义"的终点指标通常是指测量对不可逆的发病率或死亡率(irreversible morbidity or mortality, IMM)或代表疾病严重后果的症状有影响的终点指标,还可以指提示对IMM或严重症状有影响的发现。"实质性改善"取决于疗效的大小,包括疗效的持续时间和观察到的临床结果的重要性。获得突破性治疗认定的药物可以获得快速通道药物所享有的一切特权,从Ⅰ期临床阶段就可以获得FDA官员更加密切的指导,包括FDA高级管理者在内的组织承诺[6-9],保障在最短时间内为患者提供新的治疗选择。美国FDA基于SEP-363856的关键性Ⅱ期临床试验(SEP361-201)数据,以及为期26周开放标签、安全和耐受性扩展研究,批准了SEP-363856的突破疗法认定。

2 药理作用机制

SEP-363856的发现部分基于使用体内表型(in vivo phenotypic)分析平台SmartCube进行的独立于作用机制的化合物筛选,并借助相关的人工智能算法。Sunovion公司的药物研发人员基于量化构效关系的分析,对SEP-363856的抗精神病活性进行了优化。尽管确切的药理机制未明,SEP-363856被认为是一种具有独特的非多巴胺D_2/5-羟色胺2A(5-HT_{2A})作用机制的新型抗精神病药,有可能对痕量胺相关受体1(trace amine-associated receptor 1, TAAR1)和5-羟色胺1A(5-hydroxytryptamine 1A,5-HT_{1A})受体具有选择性激动作用[1-2,10-13],其中TAAR1受体为兴奋性的G蛋白偶联受体,在中枢神经系统内的离散区域和一些周围组织中以低/中等水平表达[14-16],通常与Gαs蛋白偶联,从而增加细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的浓度并进一步激活下游信号分子,还可以募集Gαq和Gα13蛋白。另一方面,TAAR1受体还可以激活Gβγ蛋白,并最终通过G蛋白偶联的内向整流钾通道(G protein gated inwardly rectifying K channels, GIRK)产生向外的K^+电流,从而降低了基础激发频率且负调节受体敏感性来调节神经传递,降低神经元放电,发挥治疗精神分裂症阳性症状和阴性症状的作用[14-16]。同时,SEP-363856也可选择性激活5-HT_{1A}受体,该受体为G蛋白耦联受体,含有421个氨基酸和7个跨膜结构。5-HT神经递质与5-HT_{1A}受体结合后,使K^+通道开放,诱发细胞内的级联反应,通过磷脂酶C胞内信使通路,抑制环磷腺苷的聚集并减少Ca^{2+}内流,使细胞膜超极化,从而抑制5-HT能神经元的放电活动和突触末梢5-HT的释放,改善精神分裂症阴性症状和认知功能损害[17]。此外,5-HT_{1A}和TAAR1的选择性激活可促进清醒度的普遍提高、睡眠潜伏期的增加以及快速眼动(REM)睡眠的抑制[18],用于睡眠障碍及相关疾病的治疗。值得注意的是,SEP-363856不与任何多巴胺能、5-HT_{1A}以外的5-羟色胺能、谷胱甘肽以及其他当前被认为可能与抗精神病药药理机制相关的神经递质受体相结合[19]。

3 药动学

SEP-363856及其代谢产物在大鼠(5 mg·kg^{-1},静脉注射)和猴(5 mg·kg^{-1},静脉注射)中,消除半衰期分别为1.2和3.1 h。总血浆清除率相对较高,分别为1.54和0.797 L·h^{-1}·kg^{-1}。SEP-363856口服生物利用率比较高,在小鼠体内可达58%~120%,在猴体内可达71.4%,其吸收不受食物的影响,在口服和静脉内交叉给药后,小鼠体内0.25~0.5 h达到血浆和脑内药物浓度峰值,在猴体内(6±2.83) h达到血浆药物浓度峰值。此外,该药物具有很高的脑渗透性,行为表型筛选表明,给药后SEP-363856在小鼠中具有中枢神经系统(CNS)活性。SEP-363856穿透了小鼠和大鼠的血脑屏障,平均脑血浆面积的曲线比率约为3~4。服药后8 h仍可检测到SEP-363856在血浆和脑中水平,且随时间推移脑/血浆比例一致。并且SEP-363856的脑渗透和消除药动学与血浆药动学相似[1]。

4 药物相互作用

SEP-363856可以选择性激活5-HT_{1A}受体,而WAY-100635为5-HT_{1A}拮抗剂,2种一起使用可能会影响SEP-363856的疗效。动物实验研究[1]表明,在大鼠脑试验中,WAY-100635存在下应用SEP-363856,与对照组相比,SEP-363856诱导的抑制反应显著降低,因此在SEP-363856药物应用中应尽量避免和非选择性5-HT_{1A}拮抗剂(如WAY-100635)一起使用,可能会导致SEP-363856不能很好发挥疗效。

SEP-363856还可以选择性激活TAAR1受体,而*N*-(3-乙氧基-苯基)-4-吡咯烷基-1-基-3-三氟甲

基-苯甲酰胺(EPPTB)为选择性 TAAR1 受体拮抗剂,与 SEP-363856 一起使用也可能会对该药物药效有一定影响。动物实验研究表明,在大鼠脑中 EPPTB 存在的情况下应用 SEP-363856,在腹侧被盖区(VTA)内的 23 个神经元中,SEP-363856 在大约 50% 的 VTA 神经元中诱导的抑制反应减低[1]。因此 SEP-363856 与 TAAR1 拮抗剂联合使用,可能对 SEP-363856 药效发挥有一定影响。

SEP-363856 对 TAAR1 和 5-HT_{1A}受体的协同作用可以观察到强烈快速眼动(REM)睡眠的抑制。Dedic 等[1]研究表明,小鼠口服 SEP-363856(1,3 和 10 $mg\cdot kg^{-1}$)可使 REM 睡眠剂量依赖性降低,增加 REM 睡眠潜伏期,并增加累积唤醒时间。SEP-363856 对累积的非快速眼动时间和非快速眼动潜伏期没有影响。结果表明,SEP-363856 在轻(非活性)阶段给予时可提高警惕。而一些镇静催眠的药物例如新苯二氮䓬类药物(咪唑吡啶类催眠药唑吡坦)也可以缩短 REM 的睡眠时间[20-21],因此 SEP-363856 在临床应用中应尽量避免与缩短 REM 睡眠时间的药物一起使用。

5 临床应用

5.1 精神分裂症 SEP-363856 的药理机制不明,但被认为是一种具有独特的非 D_2/5-HT_{2A}作用机制的新型抗精神病药,有可能对 TAAR1 和 5-HT_{1A}受体具有选择性激动作用,代表了一种新的药理学类别,已有初步研究在精神分裂症和抑郁症的动物模型中显示出广泛的功效[1,19]。同时,体外研究也表明,SEP-363856 对精神分裂症患者可能具有抗精神病作用,对精神分裂症的阳性和阴性症状、认知功能损害等具有治疗作用[19]。

KOBLAN 等[19,22]进行了一项为期 4 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅱ期临床试验,评价了 SEP-363856 治疗急性精神分裂症的有效性和安全性。245 例年龄 18 ~ 40 岁、符合美国《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)精神分裂症诊断标准、精神病性症状急性加重、PANSS 总分超过 80 的住院患者,随机分为 SEP-363856 组和安慰剂组,分别给予 SEP-363856 或安慰剂治疗 4 周,SEP-363856 剂量为 50 或 75 $mg\cdot d^{-1}$,每晚口服 1 次。SEP-363856 组共纳入 120 例,男 77 例(64.2%),女 43 例(35.8%),平均年龄 30.0 岁,阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)平均总分 101.4;安慰剂组共纳入 125 例,男 79 例(63.2%),女 46 例(36.8%),平均年龄 30.6 岁,PANSS 平均总分 99.7;两组之间上述指标差异无统计学意义。疗效指标包括 PANSS 总分(主要疗效指标)和 PANSS 子量表分以及临床总体印象量表严重程度(clinical global impressions-severity,CGI-S)分和简短阴性症状量表(brief negative symptom scale, BNSS)总分(次要疗效指标)。使用重复测量(mixed model for repeated measures, MMRM)混合模型分析主要疗效指标和次要疗效指标相对于基线的变化。治疗 4 周末,SEP-363856 组相对于安慰剂组,PANSS 总分(-17.2 与 -9.7,$P=0.001$,效应值为 0.45)、PANSS 阳性症状量表分(-5.5 与 -3.9,$P=0.019$,效应值为 0.32)、PANSS 阴性症状量表分(-3.1 与 -1.6,$P=0.008$,效应值为 0.37)、PANSS 一般病理症状量表分(-9.0 与 -4.7,$P<0.001$,效应值为 0.51)、BNSS 总分(-7.1 与 -2.7,$P<0.001$,效应值为 0.48)、CGI-S 评分(-1.0 与 -0.5,$P<0.001$,效应值为 0.52)降低程度均存在显著性差异(P 均 <0.05)。SEP-363856 的平均剂量为 64.3 $mg\cdot d^{-1}$。这项安慰剂对照的研究结果显示,精神分裂症患者经过 SEP-363856 治疗 4 周后,患者的精神症状显著改善,从 PANSS 总分、PANSS 阳性症状量表分、PANSS 阴性症状量表分和 PANSS 一般病理症状量表分的终点变化得以证实。从 CGI-S 评分变化可以看出,与安慰剂组相比,SEP-363856 组的疾病总体严重程度也得到了明显改善。目前,SEP-363856 治疗精神分裂症的Ⅲ期临床试验正在进行中[2]。

完成为期 4 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅱ期临床试验的受试者,可以继续参加为期 26 周的开放标签的扩展研究[23],旨在评估 SEP-363856 治疗精神分裂症患者的长期安全性和耐受性。共 157 例患者进入扩展阶段研究,给予灵活剂量的 SEP-363856 治疗,剂量分别为 25,50 或 75 $mg\cdot d^{-1}$,服用 26 周。主要结局指标为:总体不良事件、严重不良事件发生率和由于不良事件导致的停药率。次要结局指标为:双盲阶段有效的被试复燃率、复燃时间、PANSS、PANSS 各亚量表分、CGI-S、BNSS、继续治疗的有效率(PANSS 减分率≥20%)、实验室、心电图等检查的指标等。该阶段的试验结果相关资料作者尚未查到[23]。

一项为期 52 周、多中心、随机、双盲、平行、灵活的剂量研究[24],旨在评估 SEP-363856(50 ~ 100 $mg\cdot d^{-1}$)

与喹硫平 XR(400 ~ 800 mg·d^{-1})相比在临床稳定的成人精神分裂症患者中的长期安全性和耐受性。本研究计划以 2∶1的比例将至少 300 例受试者(18 ~ 65 岁被诊断为精神分裂症的男性和女性)随机分为 2 个治疗组(SEP-363856 50 ~ 100 mg·d^{-1}或喹硫平 XR 400 ~ 800 mg·d^{-1})。研究药物将每天服用 1 次,可在不进食或少量进食的情况下服用。该试验目前正在进行中,预计完成日期在 2022 年 3 月 4 日。

5.2 抑郁症 抑郁症机制尚未完全清楚,抑郁症患者 5-HT$_{1A}$受体的增加可以减少 5-HT 神经元的数量,从而导致抑郁症的出现,而 5-HT$_{1A}$受体作为 5-HT 受体中重要的亚型,并且负反馈调节受体调节 5-HT 神经元的放电活动和 5-HT 以及其他神经递质的释放,调节患者脑中神经的可塑性[18]。早期有研究表明,通过选择性激动剂 RO5166017 调节 TAAR1 活性,可增加 5-HT$_{1A}$部分激动剂的效力,并改变中缝被核(dorsal raphe nucleus,DRN)中 5-HT$_{1A}$自身受体的脱敏率,这可通过 TAAR1 和 5-HT$_{1A}$的直接相互作用发生,也可通过促进与 G-蛋白偶联受体脱敏机制的相互作用发生[1,25]。Revel 等[25]提出,与 TAAR1 激动剂联合治疗,可提高传统抗抑郁剂的疗效,为在精神分裂症、心境障碍中联合 5-HT$_{1A}$/TAAR1 双重活性化合物治疗提供进一步支持。SEP-363856 作为选择性 5-HT$_{1A}$受体和 TAAR1 激动剂,对于抑郁症的治疗有非常大的潜力,需要更多临床试验验证。

5.3 睡眠障碍 SEP-363856 对 5-HT$_{1A}$受体和 TAAR1 受体的选择性激活已显示出可促进清醒性的普遍提高、睡眠潜伏期的增加以及 REM 睡眠的抑制[18]。值得注意的是,TAAR1 激动剂和许多抗抑郁药,特别是那些具有 5-HT$_{1A}$活性的药物会产生 REM 睡眠抑制,这在大多数 D_2 受体拮抗机制的抗精神病药物中没有观察到[26-27]。因此,SEP-363856 对 REM 的抑制作用可能是 TAAR1 和 5-HT$_{1A}$受体协同作用的结果。然而,TAAR1 和 5-HT$_{1A}$受体激动作用可能只部分参与了 SEP-363856 的作用机制,也可能存在其他尚未明确的靶点发挥关键作用[26-27],因此 SEP-363856 在睡眠障碍中研究非常值得期待。

5.4 其他应用 TAAR1 受体已被证明可调节与可卡因、咖啡因、苯丙胺和酒精等多种物质成瘾有关的行为,但尚不清楚 TAAR1 激动剂的详细机制和作用[28]。在一项系统评价 TAAR1 激动剂对甲基苯丙胺成瘾行为影响的研究中,选择性 TAAR1 部分激动剂减弱了甲基苯丙胺诱导的相关成瘾行为[29]。TAAR1 受体可负反馈调节可卡因诱导的多巴胺积累,证明了 TAAR1 激动剂阻止了可卡因诱导的 DA 清除抑制作用[30]。由于 TAAR1 受体激动剂对成瘾行为具有抑制作用,因此,SEP-363856 作为 TAAR1 受体选择性的激动剂,对治疗物质成瘾有很大的潜力,有待进一步具体研究证实。也有底物试验研究探讨了 5-HT$_{1A}$受体对帕金森病(Parkinson's disease,PD)的影响,结果显示,5-HT$_{1A}$受体参与了 PD 大鼠工作记忆的调节,为 PD 认知障碍的治疗提供了新的靶点[31-32],SEP-363856 作为 5-HT$_{1A}$受体选择性的激动剂,对治疗 PD 有很好的研究前景。目前该药物正在美国进行帕金森病的Ⅱ期临床研究[2]。

6 安全性和耐受性

与其他的典型或非典型抗精神病药物相比较,SEP-363856 有相对良好的安全性及耐受性。Koblan 等[19]进行的为期 4 周的随机、安慰剂对照Ⅱ期临床试验,评价了 SEP-363856 治疗急性精神分裂症的有效性和安全性。总体而言,SEP-363856 的安全性及耐受性与安慰剂大致相当。SEP-363856 组与安慰剂组全因停药率相似,分别为 21.7% 和 20.8%,由于不良事件引起的停药率分别为 9.2% 和 6.4%。体重增加、血脂、血糖和催乳素变化在 SEP-363856 组与安慰剂组相似。SEP-363856 组和安慰剂组发生率≥2% 的不良事件分别为:嗜睡(6.7% 和 4.8%)、激越(5.0% 和 4.8%)、恶心(5.0% 和 3.2%)、腹泻(2.5% 和 0.8%)和消化不良(2.5% 和 0%),SEP363-856 组均显著高于安慰剂组。两组报告出现锥体外系症状(extrapyramidal symptom, EPS)的患者比例分别为 3.3% 和 3.2%。SEP-363856 较少见锥体外系症状、静坐不能和高催乳素血症,与其非多巴胺 D_2 受体拮抗药理机制有关。相信长期(26 周)服用 SEP-363856 的安全性和耐受性数据不久将会公布。

7 讨论

新型抗精神病药 SEP-363856 已经获得美国 FDA 的突破性疗法认定,用于治疗成人精神分裂症。该药的作用机制可能与以往的抗精神病药不同,它不通过拮抗多巴胺 D_2 受体,而是通过选择性激活 TAAR1 和 5-HT$_{1A}$受体而发挥药理作用,有望成为第一个不通过结合多巴胺 D_2 受体来治疗精神分裂症的新型抗精神病药。初步临床研究显示,SEP-363856 对精神分裂症阳性症状、阴性症状均有良好的疗效,安全性和耐受性与安慰剂相似。该药确切

的作用机制以及针对精神分裂症及其他精神障碍的疗效有待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] DEDIC N, JONES PG, HOPKINS SC, *et al*. SEP-363856, a novel psychotropic agent with a unique, non-D receptor mechanism of action[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(1):1 – 14.

[2] Sunovion and psychogenics announce that SEP-363856 has received FDA breakthrough therapy designation for the treatment of people with schizophrenia[EB/OL]. (2020 – 03 – 03). https://www.businesswire.com.

[3] HERINK MC, IRWIN AN, ZUMACH GM. FDA Breakthrough therapy designation: evaluating the quality of the evidence behind the drug approvals[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(9):967 – 980.

[4] BENZ EJ JR. Breakthrough therapy designation for new drugs[J]. *JAMA*, 2018, 320(19):2042.

[5] PUTHUMANA J, WALLACH JD, ROSS JS. Breakthrough therapy designation for new drugs-reply[J]. *JAMA*, 2018, 320(19): 2042 – 2043.

[6] PUTHUMANA J, WALLACH JD, ROSS JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of drugs granted breakthrough therapy designation[J]. *JAMA*, 2018, 320(3):301 – 303.

[7] DARROW JJ, AVORN J, KESSELHEIM AS. The FDA treakthrough-drug designation-four years of experience[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15):1444 – 1453.

[8] CORRIGAN-CURAY J, MCKEE AE, STEIN P. Breakthrough-therapy designation-an FDA perspective[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15):1457 – 1458.

[9] SHERMAN RE, LI J, SHAPLEY S, *et al*. Expediting drug development-the FDA's new "breakthrough therapy" designation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(20):1877 – 1880.

[10] CHRISTIAN SL, BERRY MD. Trace amine-associated receptors as novel therapeutic targets for immunomodulatory disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:680.

[11] SCHWARTZ MD, CANALES JJ, ZUCCHI R, *et al*. Trace amine-associated receptor 1: a multimodal therapeutic target for neuropsychiatric diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(6):513 – 526.

[12] TAKEKITA Y, FABBRI C, KATO M, *et al*. HTR1A gene polymorphisms and 5-HT1A receptor partial agonist antipsychotics efficacy in schizophrenia[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(3):220 – 227.

[13] TAUSCHER J, KAPUR S, VERHOEFF NP, *et al*. Brain serotonin 5-HT(1A) receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and [11C]WAY-100635[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(6):514 – 520.

[14] ESPINOZA S, LIGNANI G, CAFFINO L, *et al*. TAAR1 modulates cortical glutamate NMDA receptor function[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(9):2217 – 2227.

[15] XU Z, LI Q. TAAR agonists[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(2):257 – 272.

[16] SCHWARTZ MD, CANALES JJ, ZUCCHI R, *et al*. Trace amine-associated receptor 1: a multimodal therapeutic target for neuropsychiatric diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(6):513 – 526.

[17] 司天梅, 陈胜良, 郝伟, 等. 5-HT(1A)受体参与常见精神疾病病理机制及5-HT(1A)受体部分激动剂的潜在治疗效应研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2018,37(9):503 – 508.

[18] SCHWARTZ MD, BLACK SW, FISHER SP, *et al*. Trace amine-associated receptor 1 regulates wakefulness and EEG spectral composition[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(6): 1305 – 1314.

[19] KOBLAN K, HOPKINS S, JUSTIN K, *et al*. Efficacy and safety of SEP-363856, a novel non-D2 agent, in the treatment of schizophrenia: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29(Suppl 6): S85 – S86.

[20] ZANIN KA, PATTI CL, SANDAY L, *et al*. Effects of zolpidem on sedation, anxiety, and memory in the plus-maze discriminative avoidance task[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 226(3):459 – 474.

[21] HALL-PORTER JM, SCHWEITZER PK, EISENSTEIN RD, *et al*. The effect of two benzodiazepine receptor agonist hypnotics on sleep-dependent memoryconsolidation[J]. *J Clin Sleep Med*, 2014,10(1):27 – 34.

[22] Clinical Trials. A study to evaluate the efficacy and safety of SEP-363856 in acutely psychotic adults with schizophrenia-full text view-clinicaltrials.gov[EB/OL]. (2020 – 03 – 03). https://www.clinicaltrials.gov.

[23] Clinical Trials. An extension study of safety and tolerability of SEP-363856 in adult subjects with schizophrenia-full text view-clinicaltrials.gov[EB/OL]. (2020 – 03 – 03). https://www.clinicaltrials.gov.

[24] Clinical Trials. A Study of the Long-term Safety and Tolerability of an Investigational Drug in People With Schizophrenia-full text view-clinicaltrials.gov[EB/OL]. (2020 – 03 – 03). https://www.clinicaltrials.gov.

[25] REVEL FG, MOREAU J-L, GAINETDINOV RR, *et al*. TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(20):8485 – 8490.

[26] WICHNIAK A, WIERZBICKA A, WALECKA M, *et al*. Effects of antidepressants on sleep[J]. *Curr Psychiat Rep*, 2017, 19(9):63.

[27] GOONAWARDENA AV, MORAIRTY SR, DELL R, *et al*. Trace amine-associated receptor 1 agonism promotes wakefulness without impairment of cognition in Cynomolgus macaques[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(8):1485 – 1493.

[28] LIU J, WU R, LI JX. TAAR1 and psychostimulant addiction[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(2):229 – 238.

[29] JING L, ZHANG Y, LI JX. Effects of the trace amine associated receptor 1 agonist RO5263397 on abuse-related behavioral indices of methamphetamine in rats[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(4):1 – 7.

[30] ASIF-MALIK A, HOENER MC. Interaction between the trace amine-associated receptor 1 and the dopamine dreceptor controls cocaine's neurochemical actions[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13901.

[31] LIU Y, LIU J, JIAO SR, *et al*. Serotonin1a receptors in the dorsal hippocampus regulate working memory and long-term habituation in the hemiparkinsonian rats[J]. *Behav Brain Res*, 2019,376: 112207.

[32] DEL BELLO F, AMBROSINI D, BONIFAZI A, *et al*. Multitarget 1,4-dioxane compounds combining favorable D2-like and 5-HT1A receptorinteractions with potential for the treatment of parkinson's disease or schizophrenia[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019,10(5):2222 – 2228.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 06 – 05