

# 新型多靶点抗精神病药依匹哌啉的研究进展

房舒舒<sup>1,2\*</sup>, 曹国颖<sup>1</sup>(1.北京医院/国家老年医学中心药剂科,北京 100730;2.北京大学药学院药事管理与临床药理学系,北京 100191)

中图分类号 R971<sup>+.4</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4174-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.40

**摘要** 目的:了解新型多靶点抗精神病药依匹哌啉的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就依匹哌啉的作用机制、药动学、临床研究和不良反应进行归纳和总结。结果与结论:新型抗精神病药依匹哌啉是5-羟色胺和多巴胺活性调节剂,对精神分裂症疗效显著,并可用于辅助治疗重度抑郁症;常见的不良反应为静坐不能和体质量增加等,患者耐受性较好,与其他非典型抗精神病药相比,不良反应轻微,但仍应警惕其罕见的严重不良反应发生。依匹哌啉为精神分裂症和重度抑郁症的治疗提供了新的选择,但其临床应用研究较少,临床疗效和安全性仍有待进一步评价。

**关键词** 依匹哌啉;5-羟色胺;多巴胺;作用机制;药动学;临床研究;药品不良反应

精神分裂症是一组病因未明的重度精神疾病,呈现典型的阳性症状和阴性症状。阳性症状如幻觉、妄想和思维障碍等,阴性症状如不善社交、精神不振和缺乏动力等,这些都严重影响患者的日常活动,需要进行合理的药物治疗以改善症状<sup>[1]</sup>。精神分裂的主要治疗靶点是多巴胺D<sub>2</sub>受体、5-羟色胺(5-HT)<sub>1A</sub>受体和α<sub>1</sub>肾上腺素受体<sup>[2]</sup>。第一代和第二代抗精神病药均是有效的多巴胺D<sub>2</sub>受体拮抗剂。依匹哌啉是一种新型的5-HT活性调节剂,与第二代抗精神病药阿立哌唑具有相似的分子结构,是多巴胺活性调节剂,对5-HT<sub>1A</sub>受体、多巴胺D<sub>2</sub>受体和D<sub>3</sub>受体具有激动作用,对5-HT<sub>2A</sub>受体、肾上腺素α<sub>1B</sub>受体和α<sub>2C</sub>受体具有拮抗作用<sup>[3]</sup>。2015年7月,美国FDA批准依匹哌啉用于治疗精神分裂症,并作为抗抑郁的辅助用药<sup>[4]</sup>。笔者查阅近年来国内外相关文献,就依匹哌啉的作用机制、药动学、临床研究和不良反应进行归纳和总结,以期为其临床应用提供参考。

## 1 作用机制

依匹哌啉是一种非典型的抗精神病药,其治疗精神分裂症的主要策略是基于功能性多巴胺受体拮抗作用。依匹哌啉是5-HT<sub>1A</sub>受体和多巴胺D<sub>2</sub>受体的部分激动剂,是5-HT<sub>2A</sub>受体的拮抗剂,对肾上腺素能α<sub>1B</sub>和α<sub>2C</sub>受体显示出有效的拮抗活性。此外,依匹哌啉对多巴胺D<sub>3</sub>受体、5-HT<sub>2B</sub>受体、5-HT<sub>7</sub>受体、去甲肾上腺素能α<sub>1A</sub>和α<sub>1D</sub>受体显示中度的亲和力,对组胺H<sub>1</sub>受体和毒蕈碱M<sub>1</sub>受体也有低亲和力<sup>[5]</sup>。由于患者耐受性问题,单纯的多巴胺D<sub>2</sub>受体拮抗剂治疗方案并非调节多巴胺能活性的最佳策略。目前,多巴胺D<sub>2</sub>受体的部分激动剂成为精神分裂症治疗中稳定调节多巴胺能活性且耐受性良好的治疗药物<sup>[6]</sup>。阿立哌唑是具有适度的多巴胺D<sub>2</sub>受体部分激动活性且已上市的药物<sup>[7]</sup>。依匹哌啉对多巴

胺D<sub>2</sub>受体的亲和力约是阿立哌唑的4倍,对5-HT<sub>2A</sub>受体和5-HT<sub>1A</sub>受体的亲和力约是阿立哌唑的10倍。从细胞水平来看,轴突生长和神经保护可以显示神经元的可塑性,而依匹哌啉可强效促进轴突生长,是其发挥对精神分裂症治疗作用的基础<sup>[7]</sup>。

## 2 药动学

依匹哌啉半衰期较长,超过72 h,偶尔一次漏服并不会影响患者的整体疗效。大多数原型药物及其活性代谢产物经胃肠吸收,患者的年龄、性别和肝肾功能对药物的吸收、代谢和排泄影响并不明显<sup>[8]</sup>。单剂量(0.5~4 mg)口服依匹哌啉后,4 h内即可达血药峰浓度;每日口服1次,10~12 d后即可达稳定状态,绝对口服生物利用度为95%<sup>[8]</sup>。高脂饮食对依匹哌啉的暴露量没有显著影响,静脉给药分布容积高,可达1.56 L/kg,表明依匹哌啉有血管外分布;其血浆蛋白结合率较高,达99%以上<sup>[9]</sup>。口服单剂量放射标记的依匹哌啉后,约46%的放射性核素在粪便中被检测到,约25%的放射性核素在尿液中被检测到;尿液中的原型药物少于1%,粪便中原型药物少于14%<sup>[10]</sup>。对于肝肾功能不全患者,华法林、地西洋或洋地黄毒苷并不影响依匹哌啉与蛋白质的结合<sup>[11]</sup>。

体外和体内研究均表明,依匹哌啉主要通过细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4和CYP2D6酶代谢<sup>[12]</sup>。单剂量和多剂量给药后,依匹哌啉的主要代谢产物DM-3411在血浆中的暴露量为23%~48%,但DM-3411并没有治疗精神分裂症和抑郁症的作用<sup>[13]</sup>。单剂量给药后,依匹哌啉和DM-3411的末端消除半衰期分别为91 h和86 h<sup>[11]</sup>。与肝肾功能正常的患者相比,依匹哌啉在中、重度肾功能损伤患者(肌酐清除速率<60 mg/min)或中、重度肝损伤患者(肝功能Child-Pugh评分≥7分)体内的药物暴露量均有所增加<sup>[11]</sup>。在抑郁症患者的临床试验中,连续14 d给予依匹哌啉(≤3 mg/d)后,老年患者(年龄70~85岁)与青年患者的药动学参数基本相似,但临床对待老年患者的给药剂量仍应谨慎<sup>[14]</sup>。

\* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:010-85133631。E-mail:780741589@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药理学。电话:010-85133631。E-mail:caogy\_10@126.com

### 3 临床研究

#### 3.1 治疗精神分裂症

依匹哌啶在临床主要用于精神分裂症的治疗,也作为抑郁症的辅助治疗药物。Maeda K等<sup>[15]</sup>的研究纳入459例急性精神分裂症患者,进行了为期6周的随机对照双盲试验,旨在探索依匹哌啶治疗精神分裂症的剂量-效应关系,给予依匹哌啶的剂量分为0.25、1、2.5、5 mg/d,阿立哌唑为15 mg/d。结果显示,患者经依匹哌啶(1、2.5、5 mg/d)和阿立哌唑(15 mg/d)治疗后,阳性与阴性症状量表(PANSS)评分均较治疗前明显改善,表明依匹哌啶对精神分裂症具有治疗作用。Kane JM等<sup>[16]</sup>的研究显示,给予依匹哌啶(4 mg/d)治疗6周后,精神分裂症患者的PANSS评分和临床总体印象-疾病严重程度量表(CGI-S)评分较安慰剂组有明显改善( $P=0.002$ ,  $P=0.001$ ),表明依匹哌啶可以显著改善精神分裂症患者的临床症状。Yee A<sup>[17]</sup>的研究表明,连续6周给予急性精神分裂症患者依匹哌啶(1、2、4 mg/d),其PANSS评分的改善均较安慰剂组更明显( $P=0.044$ ,  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ ),提示给予急性精神分裂症患者依匹哌啶1、2、4 mg/d的剂量均可达到治疗效果,其最佳治疗剂量介于2~4 mg/d。

#### 3.2 辅助治疗重度抑郁症

Howland RH<sup>[18]</sup>的研究纳入对抗抑郁药反应不佳的患者进行随机对照试验,旨在评价依匹哌啶辅助治疗重度抑郁症的安全性和有效性。患者先进行一项为期8周的开放式抗抑郁药前瞻性研究,由医师评判并选出对1~3种抗抑郁药反应不佳的患者作为该试验的研究对象,分别给予6周的常规抗抑郁药联合依匹哌啶(2 mg/d)或安慰剂,主要疗效观察指标为蒙哥马利抑郁评定量表(MADRS)评分,次要疗效观察指标为希恩残疾量表(SDS)评分。结果显示,依匹哌啶组患者的MADRS和SDS评分均明显优于安慰剂组( $P=0.002$ ,  $P=0.035$ )。可见,依匹哌啶辅助治疗对抗抑郁药反应不佳的重度抑郁症患者具有一定的临床疗效。

#### 3.3 其他治疗用途

目前,学者们致力于探讨依匹哌啶在精神疾病治疗中的潜在用途,一些评估依匹哌啶在创伤后应激障碍和痴呆行为障碍患者辅助治疗中的疗效研究正在开展中<sup>[19]</sup>。

#### 3.4 不良反应

依匹哌啶的不良反应包括头痛、头晕、失眠、嗜睡、恶心、焦虑、疲劳和轻度体质量增加等,但比其他非典型抗精神病药所致的不良反应轻微。另外,依匹哌啶有可能导致剂量相关的体位性低血压,但目前尚未见心脏方面不良反应的相关报道<sup>[20]</sup>。依匹哌啶与患者体质量、血糖、三酰甘油、血清肌酸激酶水平增加和催乳素水平的变化相关性较高,但精神分裂症患者对其耐受性良好<sup>[21]</sup>。

Correll CU等<sup>[22]</sup>的研究显示,依匹哌啶2 mg和4 mg组患者均出现静坐不能,且在治疗的前3周发生较为频

繁,但均未导致停药。Citrome L等<sup>[23]</sup>的研究显示,接受依匹哌啶治疗的患者出现锥体外系症状和静坐不能的较阿立哌唑组少。Fleischhacker WW等<sup>[24]</sup>进行的为期52周的研究中,依匹哌啶组中43%的患者和安慰剂组中56%的患者发生了至少1种不良反应,其中5%和12%的患者因无法耐受而停止治疗;最常见的不良反应为头痛(6%、10%)、失眠(5%、8%)、鼻咽炎(3%、7%)、精神分裂症(7%、3%)和精神病性障碍(1%、6%)。Kane JM等<sup>[25]</sup>进行的2项开放性非对照拓展研究共纳入813例患者,依匹哌啶组中59%的患者发生至少1种不良反应,16%的患者因无法耐受不良反应而停止治疗。其中,静坐不能、失眠、焦虑、不安、镇静和嗜睡等不良反应的发生率均较低,常见的不良反应为精神分裂症(12%)、失眠(9%)、体质量增加(7%)、头痛(6%)、躁动(5%)和静坐不能(5%)。Yoon S等<sup>[21]</sup>在一项为期6周的多中心、安慰剂对照、随机双盲Ⅲ期临床试验中,研究了依匹哌啶对精神分裂症患者的安全性。患者随机分为依匹哌啶(1、2、4 mg/d)组和安慰剂组,结果显示58.6%的精神分裂症患者出现≥1种不良反应,但95%的患者不良反应程度轻微,自杀行为的发生率均较低。其中,依匹哌啶组患者静坐不能的发生率(1 mg/d组为4.2%、2 mg/d组为4.8%、4 mg/d组为6.5%)均较安慰剂组(7.1%)低;依匹哌啶组患者体质量增加的发生率(1 mg/d组为3.3%、2 mg/d组为4.3%、4 mg/d组为4.9%)较安慰剂组(1.6%)高。Thase ME等<sup>[26-27]</sup>进行的为期6周的Ⅲ期临床试验显示,依匹哌啶(1、2、3 mg/d)组患者因治疗相关不良反应而导致停药的发生率均小于4%。Kane JM等<sup>[25]</sup>的研究显示,约13.8%的精神分裂症患者因治疗相关不良反应而导致停药,最常见的不良反应为体质量增加(3.6%)和抑郁(1.3%)。

另外,依匹哌啶也可致癫痫、迟发性运动障碍、直立性低血压、白细胞计数和代谢异常等罕见的严重不良反应,老年患者给予依匹哌啶有脑血管方面不良反应发生的风险,且有增加老年痴呆相关精神病患者病死率的“黑框”警告<sup>[28]</sup>。学者们还提出,对依匹哌啶或其成分过敏的患者应禁用本品。目前,依匹哌啶尚未列入妊娠期妇女的用药范围,妊娠晚期给予依匹哌啶后,新生儿有发生锥体外系和/或戒断症状的风险;尚无哺乳期妇女用药安全性的相关数据证明<sup>[29]</sup>。

### 4 结语

综上所述,新型抗精神病药依匹哌啶是5-HT和多巴胺活性调节剂,对精神分裂症疗效显著,并可用于辅助治疗重度抑郁症,常见的不良反应为静坐不能和体质量增加等,患者耐受性较好;与其他非典型抗精神病药相比,该药不良反应轻微,但仍应警惕其罕见的严重不良反应发生。依匹哌啶为精神分裂症和重度抑郁症的治疗提供了新的选择,但其临床应用研究较少,临床疗效和安全性仍有待进一步评价。

## 参考文献

- [1] Bobes J, Garcia-Portilla MP, Bascaran MT, et al. Quality of life in schizophrenic patients[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2007, 9(2): 215–226.
- [2] Meltzer HY. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, doi: 10.1007/978-3-642-25761-2\_4.
- [3] Rao NP, Remington G. Investigational drugs for schizophrenia targeting the dopamine receptor: phase II trials [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22 (7): 881–894.
- [4] Glazer WM. Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality[J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(Suppl 3): 16–21.
- [5] Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, et al. 7-(4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D<sub>2</sub> receptor antagonistic activity[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 274(1): 329–336.
- [6] Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(2): 193–206.
- [7] Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D<sub>2</sub> receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(1): 381–389.
- [8] Howland RH. Brexpiprazole: another multipurpose antipsychotic drug?[J]. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2015, 53(4): 23–25.
- [9] Food and Drug Administration. *Brexpiprazole*[EB/OL]. (2015-07-10) [2016-10-06]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/205422s0001bl](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205422s0001bl).
- [10] Greig SL. Brexpiprazole: first global approval[J]. *Drugs*, 2015, 75(14): 1687–1697.
- [11] Food and Drug Administration. *Brexpiprazole*[EB/OL]. (2016-09-26) [2016-10-06]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/205422s0011bl](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205422s0011bl).
- [12] Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2017, 7(1): 29–41.
- [13] Bruijnzeel D, Tandon R. Spotlight on brexpiprazole and its potential in the treatment of schizophrenia and as adjunctive therapy for the treatment of major depression[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10(1): 1641–1647.
- [14] McKeage K. Adjunctive brexpiprazole: a review in major depressive disorder[J]. *CNS Drugs*, 2016, 30(2): 91–99.
- [15] 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.
- [16] Kane JM, 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(1/2/3): 127–135.
- [17] Yee A. Brexpiprazole for the treatment of schizophrenia [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(2): 109–112.
- [18] Howland RH. Brexpiprazole: another multipurpose antipsychotic drug[J]. *Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2015, 53(4): 23–25.
- [19] Scarff JR. Brexpiprazole: a new treatment option for schizophrenia[J]. *Innov Clin Neurosci*, 2016, 13(7/8): 26–29.
- [20] Parikh NB, Robinson DM, Clayton AH. Clinical role of brexpiprazole in depression and schizophrenia[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 10(13): 299–306.
- [21] Yoon S, Jeon SW, Ko YH, et al. Adjunctive brexpiprazole as a novel effective strategy for treating major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(1): 46–53.
- [22] Correll CU, 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.
- [23] 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.
- [24] Fleischhacker WW, 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*, 2016, doi: 10.1093/ijnp/pyw076.
- [25] Kane JM, Skuban A, Hobart M, et al. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2016, 174(1/2/3): 93–98.
- [26] Thase ME, Youakim JM, Skuban A, et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase III, randomized, double-blind study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(9): 1232–1240.
- [27] Thase ME, Youakim JM, Skuban A, et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase III, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(9): 1224–1231.
- [28] Thase ME, Hobart M, Augustine C, et al. EPA-0808-efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole (opc-34712) in major depressive disorder (MDD): a phase III, randomized, placebo-controlled study[J]. *Eur Psychiat*, 2014, 29(1): 1–3.

(收稿日期:2016-12-13 修回日期:2017-07-04)  
(编辑:陶婷婷)