

全球首个注射用阿立哌唑微球获批上市, 每月仅注射一次—— 长效针剂有望开启精神分裂症患者“重生之路”

● 本报记者 张思玮

多起病于青壮年、病程往往迁延反复、常预后不良、致残率高达 80%。这是目前我国精神分裂症(以下简称精分)患者的生存窘境。

“治疗依从性不佳直接导致患者病情反复、住院率上升,这已经成为临床亟待解决的难题。”近日,中南大学湘雅二医院教授李凌江表示,口服制剂需每日服用,精分患者漏服、拒服现象普遍存在,而构建长效给药体系被认为是破解精分患者复发困局的关键突破口。

值得一提的是,近日,国家药品监督管理局批准了一款国产自主研发的注射用阿立哌唑微球的上市申请,适用于治疗成人精分。

据悉,这不仅是全球首个阿立哌唑微球制剂、中国首个自主研发的阿立哌唑长效剂型,更是目前全球精分治疗领域给药间隔最长(每月一针)的微球产品。

业内专家表示,这或将开启国内精分患者及家庭的“重生之路”。

选择有效治疗药物

世界卫生组织(WHO)流行病学调查显示,全球大约有 2400 万精分患者,终生患病率为 0.38%至 0.84%。据统计,美国精分的经济负担由 2013 年的 1557 亿美元已经增长至 2019 年的 3432 亿美元。

数据显示,中国精分患者超 800 万

人,治疗中断率达 75%,出院后 1 年内复发率高达 77%,2 年内升至 90%。

李凌江介绍,精分是一类常见的、严重损害社会功能的、慢性迁延性反复发作的精神障碍。患者主要临床表现为阳性症状(如幻觉、妄想、言语混乱等),以及阴性症状(如情感迟钝、社交退缩、意志消沉等)。部分患者伴有认知障碍。

“它的有效治疗主要取决于规范化基础上的个体化较长期的药物治疗与心理社会康复治疗。许多患者之所以疗效不好,病情反复发作,主要原因是没有坚持较长期的有效治疗。”李凌江指出,治疗不容易坚持下去有很多原因,如治疗效果不好、治疗副作用大,以及治疗费用高、家庭支持系统不好、治疗过程太麻烦,比如每天都要服用一大把药物,影响患者的生活等。

李凌江认为,帮助患者选择有效的、副作用小的、长效的治疗药物,是预防并减少复发,促进患者社会功能恢复、重返社会的最重要举措。

提供更优的治疗

目前,全球精分治疗正加速向长效制剂方向迭代升级。作为全球主流抗精神病药物阿立哌唑的首个微球制剂,患者只需每月进行一次肌肉注射,即可

持续有效。

北京大学第六医院教授司天梅介绍,阿立哌唑作为首个多巴胺 D2 受体部分激动剂,已在全球应用多年,疗效和安全性获得广泛认可。而微球技术采用可生物降解的高分子材料,其平均粒径约 50 微米,仅为头发丝直径一半粗细。该技术可精准调控药物载量、释放速率及降解周期,实现“稳定释药储库”,是经临床验证疗效可靠、安全性良好的长效制剂。

为验证由丽珠医药集团历时 8 年自主研发的阿立哌唑微球临床效果,首都医科大学附属北京安定医院教授王刚牵头国内 15 家医疗中心开展了一项注射用阿立哌唑微球与阿立哌唑微晶长效制剂的对照研究。其结果显示,相较于对照组(400 毫克/4 周),注射用阿立哌唑微球以更低剂量(350 毫克/4 周)实现同等疗效。

研究还发现,微球创新剂型使患者血药浓度波动更低;不良反应发生率更低,且程度更轻。另外,临床前动物实验数据显示,阿立哌唑微球注射部位残留少于对照组,可降低药物蓄积带来的潜在风险,长期治疗更安全。

“更为重要的是,‘一月一针’的给药模式可减少患者对疾病的日常关注,降低病耻感,尽早重建正常生活节

奏。”司天梅说,微球技术助力阿立哌唑实现了“稳浓度、低残留、高便捷”的治疗目标,破解了依从性差、疗效波动、容易复发三大痛点,为精分患者提供了更优的治疗选择。

为何“叫好不叫座儿”

但现实情况是,国内长效针剂(LAIs)却“叫好不叫座儿”。

调查数据显示,作为国际指南推荐的一线治疗方案,抗精分 LAIs 在欧美地区的平均使用率达 25%至 30%,而我

国临床使用率尚不足 1%。

“医患认知不足、经济负担、基层医疗能力有限及传统用药习惯,制约着 LAIs 的普及。”王刚直言,很多医生和患者不了解 LAIs 的疗效和安全性,误以为 LAIs 只适合不按时吃药的患者,未将其作为一线治疗药。而传统观念能吃药不打针,也影响了患者对 LAIs 的认可程度。

有研究指出,患者每次复发导致直接医疗成本激增 4 倍。

李凌江表示,LAIs 虽单次费用比口服制剂较高,但通过降低复发率可大幅减少急诊、住院等直接医疗支出。并且,患者病情稳定后,家属的照护负担显著减轻,隐性效益难以量化但意义深远。

科学家在人脑深处发现意识体验关键“门控”

本报讯 北京师范大学教授张鸣沙团队、李小明团队与中国人民解放军总医院副主任医师赵虎林团队合作,揭示了位于人脑深部的丘脑高阶核团在人类意识体验产生中的关键作用。该成果直接在丘脑和前额叶中同时记录立体定向脑电图信号,发现了作为“门控”的丘脑高阶核团通过丘脑-前额叶环路调控人类意识体验的新机制。近日,相关研究发表于《科学》。

“该研究不仅在理论上加深了对人类意识的神经基础和原理的理解,也对当前意识研究领域以大脑皮层

为中心的主流观点提出极大挑战,有望助力意识障碍患者的临床研究。”论文通讯作者张鸣沙告诉记者。该成果被审稿人评价为“里程碑式的、原创和有影响力的研究”,以及“令人激动的发现”。

基于数十年的实验研究,研究者发现了诸多与意识体验相关的脑活动,并据此提出了不同的意识体验理论来理解和预测人类意识体验的本质与原理。虽然这些理论为意识体验产生的神经基础提供了重要见解,但不同理论关于意识体验的解释和预

测存在巨大差异,亟须进一步实验证据验证。近期有新的假设对上述主流理论提出挑战,指出丘脑的高阶核团可能通过丘脑-皮层环路在意识体验的产生中起重要作用,但这种假设难以在人脑中直接验证。

为解决上述问题,研究团队在患者执行一项新颖的视觉意识任务时,利用颅内植入的微电极同时记录了多个丘脑核团和前额叶皮层的立体定向脑电图数据。结果表明,与腹侧核团和前额叶皮层相比,丘脑板内核和内侧核呈现出更早、更强的意识体

验相关活动。在意识体验产生期间,瞬时的丘脑-额叶神经同步震荡和跨频耦合均由板内核和内侧核活动的西塔波相位(2 至 8 赫兹)驱动。在意识体验产生期间,板内核和内侧核与外侧前额叶皮层之间的耦合比与前额叶皮层其他亚区更强。

该研究提供了人脑内电活动的直接证据,为解决当前意识理论间的争议提供了重要证据。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adr3675>

3675