

利培酮治疗精神分裂症的临床效果及经济性研究进展

裴瑞琳¹, 张雄^{2*}

¹内蒙古医科大学精神卫生学院, 内蒙古 呼和浩特

²呼伦贝尔市人民医院, 内蒙古 呼伦贝尔

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月23日

摘要

精神分裂症是一种病理机制不明的慢性高致残性精神疾病, 主要临床特征表现为思维、情感及行为紊乱和认知功能明显受损。现阶段药物治疗仍是临床上治疗精神分裂症的主流方法。第二代抗精神病药又称非典型抗精神病药, 相对来说对患者认知功能影响较小, 副作用较少, 患者的依从性较好, 是目前应用最广泛的抗精神病药物。本文就利培酮治疗精神分裂症的临床效果及经济性研究作一综述。

关键词

精神分裂症, 利培酮, 治疗效果

Research Progress on the Clinical Effect and Economy of Risperidone in the Treatment of Schizophrenia

Ruilin Pei¹, Xiong Zhang^{2*}

¹School of Mental Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Hulunbuir People's Hospital, Hulunbuir Inner Mongolia

Received: Jan. 23rd, 2024; accepted: Feb. 16th, 2024; published: Feb. 23rd, 2024

Abstract

Schizophrenia is a chronic and highly disabling mental disease with unknown pathological me-
*通讯作者。

chanism. The main clinical characteristics are thinking, emotion and behavior disorders and obvious impairment of cognitive function. At present, drug therapy is still the mainstream method in clinical treatment of schizophrenia. Second-generation antipsychotics, also known as atypical antipsychotics, have relatively little impact on patients' cognitive function, fewer side effects, and better patient compliance, making them the most widely used antipsychotics at present. This article reviews the clinical effect and economic study of risperidone in the treatment of schizophrenia.

Keywords

Schizophrenia, Risperidone, Therapeutic Effect

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

精神分裂症(SCZ)是一种常见的精神疾病,由于精神分裂症病程多迁延,约占精神科住院患者的一半以上。其中一半左右 SCZ 患者最终出现精神残疾。精神疾病中,属于公认的自杀高危人群的是 SCZ,自杀相关行为在中国 SCZ 患者中很常见,研究显示,我国 SCZ 自杀企图终生患病率为 14.6% [1],为 SCZ 患者及其家庭乃至社会均产生不良影响,造成重大疾病负担。因此,在此高负担疾病带来的问题日益严峻的挑战下,及时发现并控制药物不良反应对提高 SCZ 患者的治疗效果极其重要。

抗精神病药物是 SCZ 治疗的基石,从 1990 年起,氯氮平的药效学和临床特点导致了第二代抗精神病药物(SGAs)的产生[2]。过去十年,第二代抗精神病药物确定了 11 项重要进展,为临床医生治疗精神疾病提供了前所未有的治疗选择,其中包括:引入新的抗精神病药物卡利拉嗪、依匹哌唑、卢美哌隆和匹莫范色林;引入新的给药方法;皮下注射长效利培酮、阿立哌唑月桂酰、透皮阿塞那平和吸入性洛沙平;以及引入新方法,例如奥氮平/沙米多芬治疗奥氮平相关体重增加,检查 TAAR1 激动剂 SEP 363856 作为概念测试,该药有潜力成为第一款不通过结合多巴胺 D2 受体来治疗精神分裂症的新型抗精神病药物。以及占诺美林 Xanomeline/曲司氯铵 Trospium (一种 M1 和 M4 毒蕈碱受体激动剂)与外周抗胆碱能药联合使用[3] [4]。其中,利培酮是一种领先的第二代抗精神病药物,1993 年,利培酮获得美国食品药品监督管理局批准用于成人和青少年的精神分裂症,以及短期治疗躁狂或双相情感障碍的混合发作[5] [6]。为综合了解利培酮治疗精神分裂症的临床效果和经济学性,本文对利培酮治疗精神分裂症的临床研究和经济学性评价文章进行系统性综述。

2. 利培酮的药物作用机制

SCZ 是一种复杂的精神疾病,遗传和环境因素在疾病发作、病程和治疗结果中发挥作用[7]。尽管精神病症状的确切病理生理学尚不清楚,但已证实多巴胺能、血清素能和谷氨酸能系统对症状的影响。SCZ 患者尸检发现,脑组织谷氨酸受体结合力在边缘皮层(特别在海马部位)下降,在前额部增高。神经生化研究显示,SCZ 患者存在有多种神经递质功能异常,主要涉及多巴胺、5-羟色胺、谷氨酸。抗精神病药物的治疗效果取决于它们通过阻断突触后多巴胺 D2 受体来降低多巴胺功能的能力,滥用苯丙胺(刺激多巴胺释放等作用)会产生一种与 SCZ 基本上无法区分的状态[8]。SCZ 与各种大脑区域(尤其是胼胝体(CC))的白质微观结构完整性受损有关。慢性亚临床炎症被认为是该病发病机制的因素之一,在精神分裂症患者

者中经常观察到外周炎症标志物水平升高。Michalczyk A.等针对 50 名稳定型慢性精神分裂症(SCH)患者的临床研究结果支持外周炎症标志物对精神分裂症 CC 完整性的潜在影响,但需要在纵向研究中进行验证[9]。

20 世纪 50 年代抗精神病药物的引入彻底改变了我们对 SCZ 治疗的理解和方法,并显著提高了 SCZ 患者的生活质量。1993 年利培酮在英国上市,被宣布为治疗精神分裂症的重大突破[5]。它是一种苯并异恶唑衍生物,于 1994 年 1 月以商品名 Risperdal 推出,以传统口服液、片剂、崩解片和肌肉注射的形式上市。在 2003 年杨森制药公司推出了利培酮长效注射液,并成为第一个长效注射非典型抗精神病药物[10]。

非典型抗精神病药物的标志是对多巴胺 D2 受体的较弱阻断和对 5-羟色胺能(5-HT)受体的较强调节。利培酮是一种强效非典型抗精神病药,明确作用于血清素能、多巴胺能、肾上腺素能(α_1 和 α_2)和组胺能(H1)受体,由于其对多巴胺 D2、5-羟色胺(5-羟色胺 2A; 5-HT_{2A})和 2 种肾上腺素受体的拮抗作用而具有多种药理学性质[6]。在体外,利培酮对中枢肾上腺素能 α_1 和 α_2 、5-HT₂、组胺和多巴胺 D2 受体具有很强的亲和力,在体内,它对多巴胺 D2、5-HT₂ 和肾上腺素能 α_1 受体表现出强烈的亲和力。在许多体内动物模型中,利培酮缺乏抗胆碱能作用,但对新纹状体多巴胺 D2 和中枢 5-羟色胺 2-HT₃ 具有拮抗活性[11]并通过拮抗血清素-S₂ 受体来防止精神分裂症患者的精神症状发作或复发[12]。

口服后,利培酮几乎完全被胃肠道吸收,只有 1%的剂量在粪便中作为不变的药物回收[13]。肝脏中的细胞色素 P450 (CYP450)酶主要负责利培酮的代谢。利培酮通过细胞色素 P450_{2D6} (CYP2D6)介导的 9-羟基化,从而产生其主要活性代谢产物 9-羟基利培酮(9-OH-RIS)在较小程度上通过 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢[14]。代谢生物转化是消除利培酮的主要途径,多态性之间具有不同的内在清除值。

3. 利培酮治疗精神分裂症的临床疗效

在过去的 40 年里,抗精神病药物已经被证明它们既能治疗急性精神病发作,又能在中短期内降低复发率[15]。抗精神病药物的不同有效性可能是优化精神障碍患者治疗以及影响长期结果的关键点。缺乏疗效、耐受性差和可接受性是增加首发精神分裂症(FEP)后早期停药风险的其他主要原因。因此,较高的治疗失败率与较高的复发率和预后的恶化有关。

奥氮平、利培酮和阿立哌唑在一线治疗 FEP 方面具有明显优势。Cheng Zhang 等一项关于阿立哌唑、奥氮平和利培酮用于首次发作精神分裂症患者急性治疗效果的随机对照试验结果显示,利培酮在总症状方面优于奥氮平和阿立哌唑,在阳性症状方面优于阿立哌唑。三种药物的总体副作用没有差异。在体重增加方面,阿立哌唑比利培酮和奥氮平更显著[16]。这与 Marcos G.等人的研究结果一致,他们的研究表明利培酮和阿立哌唑的疗效高于氟哌啶醇,并且在治疗依从性方面存在显著差异,利培酮组的个体表现出比阿立哌唑组、喹硫平组和氟哌啶醇组更好的依从性[17]。

刘明秋等人选取 90 例老年精神分裂症患者进行了一项持续 8 周的随机对照试验,结果显示利培酮及奥氮平均对患者症状及认知功能有改善,且不良反应少[18]。这与林春燕等人对 500 例首发精神分裂症伴肥胖患者为期 8 周的随机对照试验结果相一致,利培酮可明显改善患者的认知功能[19]。Love 和 Nelson 的研究证明利培酮对 SCZ 的阳性和阴性症状具有优越的疗效[20]。据报道,利培酮可有效治疗破坏性行为,包括攻击性、多动、易怒、冲动、挫折容忍度低和发脾气。因此第二代抗精神病药物被推荐用于精神分裂症的维持治疗。在 SCZ 中,利培酮与注意力、警惕、言语学习和记忆、推理和解决问题以及精神运动功能等领域的功能改善有关[21]。并且它恢复了持续性精神分裂症患者的睡眠模式并提高了睡眠效率,显示出比其他抗精神病药物更显著的改善效果。

非典型抗精神病药物(如利培酮、齐拉西酮、氯氮平、奥氮平和喹硫平)主要用于治疗精神疾病。它们

可有效治疗精神分裂症、双相情感障碍、自闭症,并可作为重度抑郁症的辅助药物。利培酮除被批准用于治疗成人和青少年(13~17岁)的精神分裂症外,也可用于治疗各种神经疾病。利培酮分别于2003年获得短期治疗与双相情感障碍相关的急性躁狂或混合发作的批准,2006年获得治疗自闭症相关易怒的批准[10]。2014年Veale等人系统地回顾和进行了一项关于非典型抗精神病药物增强5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)的临床有效性的荟萃分析,针对成人强迫症患者进行了一项至少4周的双盲随机对照试验研究,对利培酮与阿立哌唑进行了一次比较,结果发现利培酮的有效率更高,可以作为对SSRIs和认知行为疗法(CBT)无反应的强迫症患者的增强剂[22]。CBT联合利培酮用于男性精神分裂症,能够显著改善患者阴性症状、认知功能及生活质量[23]。

总的来说,与其他第二代抗精神病药物相比,利培酮对于精神分裂症患者阳性症状和社会功能改善方面似乎有一些优势。

4. 利培酮治疗精神分裂症的安全性

SCZ是一种慢性疾病,其特征是精神病性症状急性加重以及功能和进行性损害。但对许多患者来说,不依从性是一个重大问题。超过三分之一的精神分裂症患者要么停药,要么不按处方服药。到目前为止,不依从已被确定为复发和再住院的最大可预防危险因素[24],不良事件(AE)一直是停用抗精神病药物的最常见原因[25]。关于抗精神病药物的选择,非典型药物因锥体外系副作用(EPS)较少而优于典型药物。阿立哌唑、鲁拉西酮、利培酮、帕利哌酮和喹硫平可被认为是安全有效的抗精神病药,所有这些药物都经过了美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局的批准。

在最近一项有关SCZ的试验荟萃分析显示,与其他第二代抗精神病药物相比,利培酮耐受性相对较好[26]。与氟哌啶醇等第一代抗精神病药物(FGA)相比,利培酮对血清素和多巴胺受体的联合拮抗作用降低了患者锥体外系症状的风险,这意味着利培酮在较低剂量下引起锥体外系副作用的可能性大大降低。因此,利培酮被列入世界卫生组织的基本药物清单,是最有效和安全的药物之一[27]。从安全角度来看,SGA比FGA更受推荐,这得到了证据的充分支持[28]。Taishiro K等人对持续时间≥6个月的随机试验进行了系统回顾和荟萃分析,比较了精神分裂症和相关疾病的SGA。结果显示,在与不耐受相关的停药方面,利培酮优于氯氮平[29]。利培酮与其他抗精神病药物联用相对较安全,但使用该药物时仍需谨慎增加剂量和联合用药,并加强药品不良反应监测,以确保患者用药安全[30]。

尽管它通常耐受性很好,但Veale等人发现,与其他抗精神病药物一样,利培酮在食欲增加、体重增加、嗜睡、鼻炎、头痛镇静包括性功能障碍等方面相关问题具有常见的长期副作用[22]。并且由于利培酮通过阻断多巴胺D2受体的作用机制,使催乳素合成减少,导致患者高泌乳素血症,此外还有溢乳和闭经。因此,利培酮被认为是最有可能引起高泌乳素血症的药物[31]。此外,利培酮对离子通道的影响也有报道。例如,利培酮抑制向内整流的钾离子电流,这种作用可能影响垂体GH3细胞的膜兴奋性和泌乳素分泌。它也会抑制人心肌细胞中的钾离子(hERG)通道,这种抑制可能导致QT间期延长和与抗精神病药物相关的室性心律失常[12]。

尽管如此,在所有抗精神病药物中,利培酮是唯一一种可用于痴呆症短期治疗的药物。利培酮对各种神经系统疾病的益处不能完全忽视[32]。王娟等通过回顾性分析105例阿尔兹海默病(AD)患者的临床资料,对比奥氮平、阿立哌唑和利培酮治疗AD的临床效果及对认知功能的影响。结果表明阿立哌唑、奥氮平和利培酮可改善AD患者认知功能、日常生活能力和智力水平[33]。与典型的抗精神病药物治疗相比,利培酮在控制不同年龄组的神经炎症、阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森综合征等精神疾病的行为和心理症状方面已证明有效,EPS和迟发性运动障碍(TD)等副作用的发生率降低。

尽管长期使用抗精神病药物可能会产生不良的神经和代谢副作用,但其在长期疗效和有效性的证据

方面, 包括对预期寿命的影响, 均超过了反对长期抗精神病药物治疗的证据。一些行为干预措施也可用于减少持续使用抗精神病药物治疗的一些负面影响(即代谢副作用)。

5. 利培酮治疗精神分裂症的经济性

在我国, 尽管 SCZ 的发病率较低, 但其产生的经济负担仍然巨大, 由于疾病的临床症状及疾病特点, 不仅对患者本人, 而且对其家庭、护理人员和更广泛的社会均产生不良影响, 造成重大疾病负担。在美国, 精神分裂症每年的经济负担超过 600 亿美元[7]。Chong H 等人针对精神分裂症在大多数高收入国家的经济负担研究进行了系统回顾, 结果表明精神分裂症的经济负担估计为国内生产总值的 0.02%~1.65%, 其中 50%~85% 可归因于间接成本[34]。2018 年林坤河等人以我国武汉市 11,461 例住院的精神分裂症患者作为研究对象, 分析精神分裂症住院患者各医疗费用所占总支出的比例, 结果显示药品费在所有支出项目中排第四位[35]。

精神障碍患者需要持续的长期抗精神病药物治疗, 自 1990 年以来, 没有证据表明精神分裂症患者的全球负担有所减轻。为了减轻精神障碍的负担, 实施精神障碍的预防和早期干预策略至关重要[36]。蒋立新等人对 4 种第二代抗精神病药物(利培酮、阿立哌唑、奥氮平和喹硫平)治疗精神分裂症急性期的经济学效果进行了为期一年的回顾性研究, 比较了住院患者几种抗精神病药物的使用频率, 提示利培酮的使用频率占比较高并且其中利培酮最具经济性。为了选择更具成本-效益的药物, 自 20 世纪 60 年代末以来, 人们提出了长效注射(LAI)抗精神病药物[37]。LAI 抗精神病药物既可以有效提高药物依从性, 也可以降低疾病早期或首发精神病(FEP)患者复发的风险, 从而改变疾病的生命历程和结果[38], 改善症状, 提高生活质量。根据 2011~2012 年的收入报告, 注射用利培酮微球(Risperdal Consta)、棕榈酸帕潘立酮(Invega Sustenna)和帕利哌酮缓释片(Invega)分别位列美国第七、第八和第九大抗精神病药物, 收入分别为 4.98 亿美元、4.736 亿美元和 4.017 亿美元[35]。中国首个自主研发的精神分裂症药物注射用利培酮微球(II)也已在国内获批上市, 为临床治疗带来更多选择[39]。

6. 结论

精神分裂症是全球 25 大残疾的主要原因之一, 这是一种慢性和致残的精神疾病, 其病程通常以反复复发以及社会功能恶化为特征, 因此需要维持治疗, 需要付出巨大的人力和财务成本。心理社会干预是治疗精神分裂症的有效强化策略, 特别是 CBT, 已被广泛推荐用于 FEP, 但不能部分或全部替代抗精神病药物的疗效, 抗精神病药物是当前治疗精神疾病的一个里程碑[40]。

长期抗精神病药物治疗与代谢和心血管危险因素及心血管疾病的发生率显著较高有关, 但与未接受抗精神病药物治疗的精神分裂症患者相比, 长期服用抗精神病药的患者死亡率似乎显著较低。尽管这些数据受其观察性质的限制, 但它们的一致性足以以为长期使用抗精神病药物治疗精神分裂症降低死亡率提供有利的风险效益平衡[15]。非典型抗精神病药物的发展近年来已取得重大进展, 这些药物在控制急性精神病症状、维持治疗、改善功能和生活质量以及降低住院率方面具有重要意义, 未来也期待更多新的药物或优化治疗方案研究的进一步探索。

参考文献

- [1] Dong, M., Wang, S.B., Wang, F., et al. (2019) Suicide-Related Behaviours in Schizophrenia in China: A Comprehensive Meta-Analysis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, **28**, 290-299. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000476>
- [2] Brannan, S.K., Sawchak, S., Miller, A.C., et al. (2021) Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 717-726. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017015>
- [3] Pahwa, M., Sleem, A., Elsayed, O.H., et al. (2021) New Antipsychotic Medications in the Last Decade. *Current Psy-*

- chiatry Reports*, **23**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01298-w>
- [4] Cecilio, Á. (2022) Risperidone ISM as a New Option in the Clinical Management of Schizophrenia: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, **39**, 4875-4891. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02299-8>
 - [5] Katja, K., Christine, R., Sandra, S., *et al.* (2011) Risperidone versus Other Atypical Antipsychotics for Schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, CD006626.
 - [6] Edwards, J.G. (1994) Risperidone for Schizophrenia. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, **308**, 1311-1312. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6940.1311>
 - [7] Lisoway, A.J., Chen, C.C., Zai, C.C., *et al.* (2021) Toward Personalized Medicine in Schizophrenia: Genetics and Epigenetics of Antipsychotic Treatment. *Schizophrenia Research*, **232**, 112-124. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.05.010>
 - [8] Sameer, J. and Mandy, J. (2022) Schizophrenia. *The Lancet*, **399**, 473-486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
 - [9] Michalczyk, A., Tyburski, E., Podwalski, P., *et al.* (2022) Serum Inflammatory Markers and Their Associations with White Matter Integrity of the Corpus Callosum in Schizophrenia Patients and Healthy Controls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **116**, Article ID: 110510. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110510>
 - [10] Chopko, T.C. and Lindsley, C.W. (2018) Classics in Chemical Neuroscience: Risperidone. *ACS Chemical Neuroscience*, **9**, 1520-1529. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00159>
 - [11] Ahmad, A.B., Gaurav, G., Obaid, A., *et al.* (2023) Neuropharmacological Effect of Risperidone: From Chemistry to Medicine. *Chemico-Biological Interactions*, **369**, Article ID: 110296. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110296>
 - [12] An, R.J., Seo, S.M., Jung, S.H., *et al.* (2020) Inhibition by the Atypical Antipsychotic Risperidone of Voltage-Dependent K⁺ Channels in Rabbit Coronary Arterial Smooth Muscle Cells. *European Journal of Pharmacology*, **874**, Article ID: 173027. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173027>
 - [13] Mannens, G., Huang, M.L., Meuldermans, W., *et al.* (1993) Absorption, Metabolism, and Excretion of Risperidone in Humans. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, **21**, 1134-1141.
 - [14] Filip, M., Nikola, B., Zorana, P., *et al.* (2020) Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status with Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*, **78**, 270-280. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643>
 - [15] Correll, C.U., Rubio, J.M. and Kane, J.M. (2018) What Is the Risk-Benefit Ratio of Long-Term Antipsychotic Treatment in People with Schizophrenia? *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, **17**, 149-160. <https://doi.org/10.1002/wps.20516>
 - [16] Cheng, Z., Yuan, Y., Han, X., *et al.* (2019) An Open-Label Randomised Comparison of Aripiprazole, Olanzapine and Risperidone for the Acute Treatment of First-Episode Schizophrenia: Eight-Week Outcomes. *Journal of Psychopharmacology*, **33**, 1227-1236. <https://doi.org/10.1177/0269881119872193>
 - [17] Marcos, G., María, J.P., María, J., *et al.* (2020) Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, **23**, 217-229. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa004>
 - [18] 刘明秋, 黄汉军. 分析对比奥氮平与利培酮治疗老年精神分裂症的疗效及安全性[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(15): 1648-1651.
 - [19] 林春燕, 周红蕊, 黎顺成, 等. 探讨奥氮平对首发精神分裂症伴肥胖患者认知功能、糖脂代谢及相关激素指标水平的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(9): 954-958.
 - [20] Love, R.C. and Nelson, M.W. (2000) Pharmacology and Clinical Experience with Risperidone. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **1**, 1441-1453. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.7.1441>
 - [21] 王丹丹, 张晨. 精神分裂症患者认知功能的神经免疫机制及非典型抗精神病药物对其影响的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(7): 795-799.
 - [22] David, V., Sarah, M., Nicola, S., *et al.* (2014) Atypical Antipsychotic Augmentation in SSRI Treatment Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Psychiatry*, **14**, Article No. 317. <https://doi.org/10.1186/PREACCEPT-7008391641303716>
 - [23] 马倩茹, 牛飞, 李元林. 认知行为疗法联合利培酮对男性精神分裂症患者精神症状及认知功能的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(5): 973-977.
 - [24] Correll, C.U., Amber, M., Charmi, P., *et al.* (2022) Systematic Literature Review of Schizophrenia Clinical Practice Guidelines on Acute and Maintenance Management with Antipsychotics. *NPJ Schizophrenia*, **8**, Article No. 5.

- <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00192-x>
- [25] Hopkins, S.C., Ajay, O., Courtney, Z., *et al.* (2022) Depicting Risperidone Safety Profiles in Clinical Trials across Different Diagnoses Using A Dopamine D₂-Based Pharmacological Class Effect Query Defined by FAERS. *Clinical Drug Investigation*, **42**, 1113-1121. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01218-7>
- [26] Stefan, L., Alessio, C., Spyridon, S., *et al.* (2020) Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, **177**, 342-353. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
- [27] Alexander, H., Carl, H., Mahtani, K.R., *et al.* (2021) Benefits and Harms of Risperidone and Paliperidone for Treatment of Patients with Schizophrenia or Bipolar Disorder: A Meta-Analysis Involving Individual Participant Data and Clinical Study Reports. *BMC Medicine*, **19**, Article No. 195. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02062-w>
- [28] Koblan, K.S., Kent, J., Hopkins, S.C., *et al.* (2020) A Non-D₂-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1497-1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772>
- [29] Taishiro, K., Katsuhiko, H., Masahiro, N., *et al.* (2019) Long-Term Effectiveness of Oral Second-Generation Antipsychotics in Patients with Schizophrenia and Related Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Head-to-Head Comparisons. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, **18**, 208-224. <https://doi.org/10.1002/wps.20632>
- [30] 曹莉莎, 王继生, 张芳, 等. 利培酮药品不良反应 260 例分析[J]. 临床合理用药, 2023, 16(26): 41-44+48.
- [31] Catarina, C. and Vicente, A.M. (2007) Pharmacogenetics of Risperidone Response and Induced Side Effects. *Personalized Medicine*, **4**, 271-293. <https://doi.org/10.2217/17410541.4.3.271>
- [32] Agrawal, M., Saraf, S., Saraf, S., *et al.* (2018) Nose-to-Brain Drug Delivery: An Update on Clinical Challenges and Progress towards Approval of Anti-Alzheimer Drugs. *Journal of Controlled Release*, **281**, 139-177. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.011>
- [33] 王娟, 马超英, 岳雅君. 对比奥氮平、阿立哌唑和利培酮治疗阿尔茨海默病的临床效果及对认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(21): 5241-5244.
- [34] Chong, H.Y., Teoh, S.L., Wu, D.B., *et al.* (2016) Global Economic Burden of Schizophrenia: A Systematic Review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **12**, 357-373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- [35] 林坤河, 刘宵, 陈洁, 等. 武汉市精神分裂症住院患者疾病经济负担分析[J]. 医学与社会, 2022, 35(3): 6-10+20.
- [36] (2022) Global, Regional, and National Burden of 12 Mental Disorders in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, **9**, 137-150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- [37] Renato, F.D., Pasquale, F.D., Raffaele, G., *et al.* (2021) Current and Emerging Long-Acting Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia. *Expert Opinion on Drug Safety*, **20**, 771-790. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1910674>
- [38] Correll, C.U., Citrome, L., Haddad, P.M., *et al.* (2016) The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **77**, 1-24. <https://doi.org/10.4088/JCP.15032su1>
- [39] 黄兢, 唐慧, 伍海姗, 等. 精神分裂症疾病负担及药物治疗现状困境[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(11): 16-21+26.
- [40] Javier, D.L., Stefan, L. and Celso, A. (2022) Pharmacological Treatment of Early-Onset Schizophrenia: A Critical Review, Evidence-Based Clinical Guidance and Unmet Needs. *Pharmacopsychiatry*, **55**, 233-245. <https://doi.org/10.1055/a-1854-0185>