International Journal of Psychiatry and Neurology 国际神经精神科学杂志, 2026, 15(4), 160-168
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/ijpn
https://doi.org/10.12677/ijpn.2026.154018

II类改良型新药对双相情感障碍疗效研究进展

——基于随机对照试验与真实世界研究

张歆睿[1]，弓欣朋[1]，吴　西[2]，刘若琳[1]，张钰婕[1]，胡靖童[1]

[1]首都医科大学公共卫生学院，北京
[2]首都医科大学基础医学院，北京

收稿日期：2026年10月10日；录用日期：2026年11月3日；发布日期：2026年11月11日

摘　要

双相情感障碍是高复发、高致残的重性精神障碍，患者长期治疗依从性差、代谢不良反应突出、急性激越控制困难、复发住院率较高是制约疗效的主要瓶颈。II类改良型新药通过在已知活性成份基础上优化剂型、给药途径或组方，在改善药代动力学、提升依从性和减轻不良反应方面展现出独特价值。本文按药物剂型与给药途径分类，系统综述随机对照试验与真实世界研究证据，阐述口服新剂型与新复方制剂、长效注射剂及经黏膜与吸入给药制剂在成人BD治疗中的作用机制与疗效进展。

关键词

双相情感障碍，II类改良型新药，随机对照试验，真实世界研究

Advances in the Efficacy of Category II Improved New Drugs for Bipolar Disorder

—Evidence from Randomized Controlled Trials and Real-World Studies

Xinrui Zhang[1], Xinpeng Gong[1], Xi Wu[2], Ruolin Liu[1], Yujie Zhang[1], Jingtong Hu[1]

[1]School of Public Health, Capital Medical University, Beijing
[2]School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing

Received: October 10, 2026; accepted: November 3, 2026; published: November 11, 2026

Abstract

Bipolar disorder (BD) is a severe mental disorder characterized by high rates of relapse and

文章引用: 张歆睿, 弓欣朋, 吴西, 刘若琳, 张钰婕, 胡靖童. II 类改良型新药对双相情感障碍疗效研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2026, 15(4): 160-168. DOI: 10.12677/ijpn.2026.154018

disability. Poor long-term treatment adherence, prominent metabolic adverse effects, difficult-to-control acute agitation, and a high rate of relapse-related hospitalization are the main bottlenecks limiting therapeutic effectiveness. Category II improved new drugs, which are developed by optimizing the dosage form, route of administration, or formulation on the basis of known active ingredients, have demonstrated unique value in improving pharmacokinetics, enhancing adherence, and reducing adverse effects. This review systematically synthesizes evidence from randomized controlled trials and real-world studies, classified by dosage form and route of administration, and elaborates on the mechanisms of action and therapeutic advances of novel oral dosage forms and new combination products, long-acting injectables, and transmucosal and inhaled formulations in the treatment of adults with BD.

Keywords

Bipolar Disorder, Category II Improved New Drug, Randomized Controlled Trial, Real-World Study

Copyright © 2026 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

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是以躁狂、轻躁狂与抑郁发作反复交替为特征的重性精神障碍，呈慢性病程、高复发率与高共病率[1]。流行病学研究显示，BD 全球终生患病率约 1%~2%，发病高峰集中于青少年晚期至成年早期[2]。BD 所致伤残调整寿命年负担在全球精神障碍中位居前列，患者自杀风险、心血管代谢共病及早逝风险显著高于一般人群，由此带来的直接医疗支出与间接生产力损失产生沉重的社会与经济负担[3]。

双相情感障碍是多基因遗传与环境因素交互所致的复杂疾病。大规模全基因组关联研究已鉴定出数十个全基因组显著的风险位点，提示钙离子通道信号、突触传递及神经元兴奋性相关通路的遗传变异构成 BD 发病的遗传学基础，且与精神分裂症、抑郁症存在显著的遗传重叠[4]。在神经生物学层面，2022 年提出的统一病理生理学模型认为，BD 的情绪相转变源于皮层–边缘系统功能连接的可逆性失衡，即躁狂相与抑郁相分别对应前额叶–边缘系统环路活动模式相反方向的偏移，而非固定不变的结构性异常[5]。此外，神经炎症与外周免疫–炎症通路异常近年被反复证实参与 BD 的病理生理过程，并被视为潜在的新型治疗靶点[6]。上述认识为理解各类改良型药物的受体药理学基础提供了框架。

根据我国《化学药品注册分类及申报资料要求》，II 类改良型新药指“在已知活性成份的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应症等进行优化，且具有明显临床优势的药品”，涵盖新剂型、新处方工艺与新给药途径、新复方制剂等[7]。在药品准入层面，II 类改良型新药[1]常借鉴美国 FDA 505(b)(2)路径，桥接已有安全性与有效性数据从而缩短新药上市周期、降低成本，在疗效、安全性、依从性或便利性等维度带来实质获益[8]。在 BD 领域，传统治疗药物多为 20 世纪末上市的分子实体，存在患者长期治疗依从性差、代谢不良反应突出、急性激越控制困难、复发住院率较高等局限[9] [10]。近年来，传统治疗药物改良型制剂密集获批。网络 Meta 分析显示，成人双相抑郁急性期治疗中不同药物与剂型的疗效和耐受性差异显著，剂型改良对获益–风险比的影响已成为研究热点[11]。

[1]本文中“改良型新药”为符合化学药 II 类分类逻辑的代表性制剂，部分药物已在境外上市。

2. 口服新剂型与新复方制剂

2.1. 喹硫平缓释片

喹硫平为非典型抗精神病药，其活性代谢产物去甲喹硫平对去甲肾上腺素转运体具有抑制作用并部分激动 5-HT1A 受体，被认为是其抗双相抑郁作用的药理学基础[12]。喹硫平缓释剂型通过延缓释放使达峰时间延后、峰谷波动减小，改善镇静不良反应的时序分布并提高患者服药便利性。与即释剂型相比，喹硫平缓释剂型的 D2 受体占有率曲线存在差异，耐受性更佳[13] [14]。

在疗效证据方面，2021 年发表的成人急性双相抑郁网络 Meta 分析证实喹硫平缓释剂型单药疗效显著优于安慰剂[15]。2024 年发表的贝叶斯网络 Meta 分析纳入 16 项 RCT，进一步确认其疗效优于安慰剂。但缓释剂型体重增加与嗜睡发生率较高[16]。维持期方面，2022 年发表的 RCT 系统评价与 Meta 分析显示，喹硫平单药维持治疗可显著降低总体复发风险，对躁狂复发的预防作用更为明确[17]。

2.2. 奥氮平/萨米多芬复方制剂

奥氮平/萨米多芬(OLZ/SAM)属新复方制剂，于 2021 年获 FDA 批准用于成人精神分裂症及双相 I 型障碍的急性躁狂与维持治疗。μ-阿片受体信号参与中脑边缘奖赏通路对摄食行为的调控，拮抗该受体可减弱食欲亢进与能量代谢异常[18]。OLZ/SAM 可在保留奥氮平多巴胺 D2/5-HT2A 拮抗疗效的同时，利用萨米多芬对 μ-阿片受体的拮抗作用减轻奥氮平相关的体重增加与代谢紊乱[19]。2022 年发表的健康志愿者 I 期探索性研究显示，萨米多芬的减重效应在给药 4~6 周即可观察到，且 OLZ/SAM 对糖代谢的影响较奥氮平单药更轻，为该复方机制提供了直接人体证据[20]。

在 RCT 证据方面，2023 年发表的 ENLIGHTEN-Early 研究为 12 周随机双盲试验，纳入病程早期的精神分裂症谱系或双相 I 型障碍年轻成人患者，结果显示 OLZ/SAM 组体重增加幅度较奥氮平单药组显著降低，而抗精神病疗效相当，证实萨米多芬组分在代谢风险易感人群中的保护作用[21]。同年发表的 24 周 III 期试验事后分析进一步显示，与奥氮平相比，OLZ/SAM 可降低腰围增大、甘油三酯升高及血压升高多项心脏代谢风险指标，提示其代谢安全性优势具有持续性[22]。2024 年发表的系统评价与 Meta 分析亦确认 OLZ/SAM 疗效不劣于奥氮平且显著减轻体重增加[23]。2026 年发表的安全性评价则提示，萨米多芬为阿片受体拮抗剂，长期使用阿片类药物或存在阿片依赖风险的患者应禁用，且该复方仅能部分减轻体重增加，代谢监测仍不可省略[24]。

2.3. 阿塞那平舌下片

阿塞那平因口服首过效应显著而采用舌下片剂型，舌下黏膜吸收使生物利用度提高，属于以新给药途径实现临床优势的改良型制剂[25]。阿塞那平对 5-HT2A、多巴胺 D2、α 肾上腺素能及 H1 受体呈高亲和力拮抗，并拮抗 5-HT2C 与 5-HT7 受体，后者可促进前额叶皮层单胺类递质释放，与其潜在抗抑郁作用相关。其 5-HT1A 受体部分激动活性及较高的 5-HT2A/D2 亲和力比值有利于改善情感症状并降低锥体外系反应风险[26]。

临床应用方面，舌下阿塞那平已获 FDA 批准用于成人双相 I 型障碍急性躁狂或混合发作的单药与辅助治疗及维持单药治疗；其代谢影响小、催乳素升高风险低，适用于关注代谢安全性的患者[27]。2021 年发表的维持期 RCT 网络 Meta 分析显示，阿塞那平在预防躁狂/混合发作复发方面于纳入药物中效果最优，为其长期维持应用提供了高级别证据[28]。2025 年发表的系统评价汇总了其治疗精神障碍患者激越与攻击行为的疗效及真实世界证据，提示舌下剂型减少敌意与攻击症状的作用具有可重复性[29]。此外，其透皮贴剂已获批用于精神分裂症，拓展了该分子的剂型谱系[30]。

3. 长效注射剂

3.1. 阿立哌唑长效注射剂

阿立哌唑为多巴胺D2受体部分激动剂，兼具5-HT1A部分激动与5-HT2A拮抗作用，其“多巴胺系统稳定剂”机制可在多巴胺能亢进时降低其活性、低下时适度增强，从而在不完全阻断多巴胺传递的情况下控制躁狂症状[31]。其长效剂型为每月一次(AOM 400)与每2月一次(A2M)的一水合物微晶混悬注射剂。一项32周、开放标签、随机、多剂量、平行臂关键研究(N = 266，含双相I型障碍患者)结果显示960 mg/2月的A2M所维持的血药浓度与AOM 400 mg相当[32]。该药于2023年获FDA批准用于成人精神分裂症及双相I型障碍维持期单药治疗，为首个拥有两月给药间隔长效剂型的抗精神病药[33]。

真实世界证据方面，2026年发表的美国医保数据库回顾性研究显示，双相I型障碍患者转换为A2M后依从性改善，住院与急诊等资源利用及费用下降[34]。2025年发表的每月一次阿立哌唑长效针10年镜像研究亦报告了较高的治疗保留率与较低的住院率[35]。

3.2. 帕利哌酮棕榈酸酯

帕利哌酮棕榈酸酯为利培酮活性代谢产物9-羟利培酮的棕榈酸酯长效针剂，肌注后缓慢水解释放，现有1月、3月及6月剂型[36]。其作用机制以中脑边缘通路多巴胺D2受体拮抗为主，兼具5-HT2A受体拮抗作用，对α1与H1受体的拮抗则与体位性低血压及镇静相关[37]。2025年发表的制剂学综述指出，纳米晶混悬工艺是其实现长效平稳释放的关键[38]。

尽管该药在BD领域属超说明书使用，真实世界证据近年不断积累。2021年发表的为期2年的自然观察性研究直接比较阿立哌唑长效针与PP1M的真实世界有效性，两者在减少住院与维持治疗方面总体相当，但阿立哌唑组在情感稳定维度表现更优[39]。2023年发表的BD患者镜像研究进一步表明，启用长效抗精神病针剂(含PP1M)后1年内的住院次数与住院天数较启用前同期显著下降[40]。从机制与剂型特征看，其主要局限在于催乳素升高及锥体外系反应风险，超说明书用药应履行知情同意程序。

3.3. 利培酮长效微球

利培酮长效注射微球采用可降解聚合物微球技术实现缓慢释药，每2周肌注一次，是最早上市的第二代抗精神病药长效剂型。2025年发表的药代动力学与药效学综述系统比较了利培酮微球与新型原位微粒(ISM)等长效剂型的释药特征，指出微球剂型存在约3周的释药迟滞期、需口服桥接，而改良释药技术正致力于克服这一局限[41]。2023年发表的BD长效针剂镜像研究系统评价汇总了多项真实世界数据研究，涉及利培酮微球、阿立哌唑及帕利哌酮等剂型，总体显示长效针剂可显著减少BD患者的住院风险与负担，但研究间异质性较大，针对利培酮微球的随机对照证据相对陈旧[42]。

4. 经黏膜与吸入给药新途径制剂

4.1. 右美托咪定舌下膜

右美托咪定舌下膜于2022年4月获FDA批准用于成人精神分裂症或双相I型/II型障碍相关急性激越的治疗，是近十年首个获批用于该适应证的新制剂，也是首个获批用于双相II型障碍激越的药物[43]。右美托咪定为高选择性α2肾上腺素能受体激动剂，通过激活蓝斑核突触前α2受体、抑制去甲肾上腺素能神经元过度放电，从而下调交感神经过度兴奋、发挥非镇静性抗激越作用。黏附型薄膜经舌下或颊黏膜给药后生物利用度达72%~82%，可在20 min内测得血药浓度，避免了肌注的创伤性与强制性问题[44]。机制研究表明，其对α2受体的选择性激动兼具抗炎与神经保护效应，且无抗精神病药的多巴胺受体阻断相关不良反应，为急性激越治疗提供了全新机制路径[45]。

RCT 证据来自 SERENITY II 研究——一项随机、双盲、安慰剂对照 III 期试验，纳入 378 例双相 I 型或 II 型障碍急性激越患者，结果显示 120 μg 与 180 μg 剂量组在给药后 2 h 的阳性与阴性症状量表兴奋因子(PEC)评分改善均显著优于安慰剂，起效最早见于给药后 20 min，常见不良反应为轻度嗜睡、头晕与低血压[46]。2024 年发表的药理学综述确认其疗效覆盖轻中重度激越谱系[47]。2026 年发表的一项开放标签、随机、阳性药对照试验在住院精神分裂症或双相障碍中重度激越患者中评价该制剂的有效性与安全性，支持其在近似真实诊疗流程中的可行性[48]。

4.2. 吸入用洛沙平

吸入用洛沙平由经口吸入给药装置递送，药物经肺泡快速吸收，血药浓度达峰时间仅约 2 min，可在约 10 min 内控制急性激越，获 FDA 与 EMA 批准用于成人精神分裂症或双相 I 型障碍相关激越的急性期治疗[49]。洛沙平为二苯并氧氮杂䓬类抗精神病药，其疗效源于对中脑边缘系统多巴胺 D2 与 5-HT2A 受体的高亲和力拮抗，对去甲肾上腺素能、H1 及胆碱能受体的拮抗则与其镇静、抗攻击行为效应相关[50]。吸入途径绕过口服吸收延迟，其起效速度可比拟肌注剂型但无需注射[51]。真实世界证据方面，2020 年发表的观察性研究纳入复杂临床背景的双相障碍与精神分裂症激越患者，结果显示吸入洛沙平在真实诊疗环境中起效迅速、耐受性良好，主要限制为支气管痉挛风险所致的肺部疾病患者禁忌[52]。近年综述亦将其与舌下右美托咪定并列为代表性非注射类抗激越制剂，提示经黏膜/吸入途径已成为该领域改良型新药的重要方向[53]。

5. 讨论

5.1. 研究汇总

依据纳入的随机对照试验与真实世界研究证据，II 类改良型新药在成人 BD 治疗中的疗效获益呈现明显的“分环节”特征。口服缓释剂型与新复方制剂主要改善长期治疗中的耐受性与代谢安全性，长效注射剂主要通过延长给药间隔改善依从性并降低复发住院风险，经黏膜与吸入给药制剂则针对急性激越提供快速、非创伤性的控制手段。各类制剂的共同逻辑是在保留原活性分子疗效的前提下，通过剂型、处方或给药途径改良优化药代动力学特征与获益–风险比。代表性研究结果汇总见表 1。

Table 1. Summary of representative research findings on the efficacy of Category II improved new drugs in bipolar disorder
表 1. II 类改良型新药治疗双相情感障碍的代表性研究结果汇总

制剂	适应症	主要研究结果	安全性
喹硫平缓释片	急性双相抑郁；维持期	急性双相抑郁单药疗效优于安慰剂；维持期显著降低总体复发风险，预防躁狂复发作用更明确	体重增加与嗜睡发生率较高
奥氮平/萨米多芬复方制剂	双相 I 型障碍急性躁狂与维持治疗	抗精神病疗效与奥氮平相当；体重增加幅度显著降低，腰围、甘油三酯、血压等多项心脏代谢风险指标改善	阿片依赖风险者禁用；仅部分减轻体重增加，代谢监测不可省略
阿塞那平舌下片	双相 I 型障碍急性躁狂/混合发作；维持期	预防躁狂/混合发作复发的效果在纳入药物中最优；减少敌意与攻击症状的作用可重复	代谢影响小、催乳素升高风险低
阿立哌唑长效注射剂	双相 I 型障碍维持期单药治疗	960 mg/2 月剂型血药浓度与 400 mg/月相当；转换为 A2M 后依从性改善，住院与急诊资源利用及费用下降；长期治疗保留率高、住院率低	总体耐受性良好

续表

帕利哌酮棕榈酸酯	双相障碍维持期(超说明书使用)	与阿立哌唑长效针在减少住院与维持治疗方面总体相当；启用后 1 年内住院次数与住院天数较启用前显著下降	催乳素升高及锥体外系反应风险
利培酮长效微球	双相障碍维持期(超说明书使用)	长效针剂总体显著减少 BD 患者住院风险与负担，但研究间异质性较大	约 3 周释药迟滞期，需口服桥接
右美托咪定舌下膜	双相 I 型/II 型障碍急性激越	120 μg 与 180 μg 剂量组给药后 2 h PEC 评分改善均显著优于安慰剂，起效最早见于给药后 20 min	轻度嗜睡、头晕与低血压
吸入用洛沙平	双相 I 型障碍急性激越	血药浓度达峰约 2 min，约 10 min 内控制急性激越，真实诊疗环境中起效迅速、耐受性良好	支气管痉挛风险，肺部疾病患者禁忌

注：AOM = 每月一次阿立哌唑长效注射剂；A2M = 每 2 月一次阿立哌唑长效注射剂；PEC = 阳性与阴性症状量表兴奋因子；BD = 双相情感障碍。

5.2. 方法学局限

总体来看，现有证据的等级分布并不均衡。随机对照证据集中于急性期与注册关键试验，而长效注射剂在 BD 维持期的证据多来自镜像研究与医保数据库回顾性分析。镜像研究采用患者自身前后对照，虽契合真实诊疗场景，但易受均值回归、疾病自然病程波动及同期治疗模式变化的影响；数据库研究样本量大、外部效度高，却依赖诊断与处方编码的准确性，难以充分校正混杂因素。网络 Meta 分析通过间接比较整合了多剂型证据，但其结论建立在传递性假设之上，不同网络中纳入研究的人群构成与结局定义差异可能削弱估计的稳健性。

人群代表性亦是重要局限。现有 RCT 与真实世界研究多聚焦双相 I 型障碍，针对双相 II 型障碍及双相抑郁的改良型制剂证据明显不足。帕利哌酮棕榈酸酯与利培酮长效微球在 BD 中均属超说明书使用，其获益–风险评估需履行规范的知情同意程序。此外，部分关键试验(如 A2M 关键研究、ENLIGHTEN-Early)纳入了精神分裂症与 BD 混合人群，其 BD 亚组的统计效能有限，向 BD 人群外推时应保持谨慎。

5.3. 对临床及研发的启示

在临床层面，改良型制剂的选择应遵循“以患者为中心”的个体化原则。对代谢风险易感或已存在代谢综合征的患者，OLZ/SAM 与阿塞那平等代谢负担较轻的制剂更具优势。对长期依从性差、反复因停药复发的患者，长效注射剂应作为优先考虑的维持治疗策略。对急性激越患者，舌下右美托咪定与吸入洛沙平等非创伤性快速起效制剂有助于减少强制性肌注带来的医患冲突与创伤体验，但需分别关注低血压与支气管痉挛等风险人群的禁忌。

在研发层面，双相抑郁与双相 II 型障碍仍是改良型制剂布局的薄弱环节，针对情感稳定维度的新型复方与长效剂型存在明确未满足需求。剂型间的头对头随机对照试验与以情感发作结局为核心终点的前瞻性真实世界研究应成为下一阶段证据生产的重点。在我国化学药 II 类注册分类框架下，立足本土临床需求、具有明显临床优势的改良型新药开发，可望在缩短研发周期的同时提升 BD 全程管理的可及性与质量。

6. 小结与展望

II 类改良型新药已覆盖成人 BD 治疗的多个关键环节。口服缓释剂型与新复方制剂改善了长期治疗

的耐受性与代谢安全性；长效注射剂通过延长给药间隔切实降低了复发住院风险；经舌下与吸入给药的新途径制剂则为急性激越提供了快速、非创伤性的控制手段。局限在于部分制剂在 BD 中缺乏新近的大样本 RCT，证据多来自镜像与数据库研究；剂型间尚缺头对头比较；针对双相抑郁及双相 II 型障碍的改良型制剂研发不足。未来应注重以情感发作结局为核心终点的前瞻性真实世界研究、剂型间比较效果研究，以及我国注册分类框架下具有明显临床优势的本土化改良型新药开发。

参考文献

[1] 闫爱国, 刘鑫子, 尹冬青, 等. 双相情感障碍复发相关的社会心理特征因素研究[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(4): 602-608.

[2] Kessing, L.V. (2025) Epidemiology of Bipolar Disorder. In: *Latent Bipolar Disorder*, Springer, 11-23. https://doi.org/10.1007/978-3-032-01297-5_2

[3] Jiang, J., Chen, Y.T., Lin, Z.F., *et al*. (2025) Global, Regional, and National Burden of Bipolar Disorder, 1990-2021: Analysis of Data from the Global Burden of Disease Study 2021. *Journal of Affective Disorders*, **389**, Article 119638. https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.119638

[4] Mullins, N., Forstner, A.J., O'Connell, K.S., *et al*. (2021) Genome-Wide Association Study of More Than 40,000 Bipolar Disorder Cases Provides New Insights into the Underlying Biology. *Nature Genetics*, **53**, 817-829.

[5] Magioncalda, P. and Martino, M. (2022) A Unified Model of the Pathophysiology of Bipolar Disorder. *Molecular Psychiatry*, **27**, 202-211. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01091-4

[6] Almulla, A.F. and Maes, M. (2025) Peripheral Immune-Inflammatory Pathways in Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder, and Schizophrenia: Exploring Their Potential as Treatment Targets. *CNS Drugs*, **39**, 739-762. https://doi.org/10.1007/s40263-025-01195-3

[7] 国家药监局发布化学药品注册分类及申报资料要求[EB/OL]. 2020-07-02. https://www.ccfdie.org/zryyxxw/yaop/cfdatz/webinfo/2020/07/1592159028358338.htm, 2026-09-20.

[8] Fu, L.X., Jia, G.S., Wei, M.J. and Cui, Y.M. (2025) Key Regulatory Challenges in Developing Modified New Chemical Drugs in China: A National Survey Study. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1576013.

[9] 李恒, 吴强, 单莉莉. 无抽搐电休克疗法联合团体认知行为疗法在双相情感障碍患者临床治疗中的应用观察[J]. 中国疗养医学, 2025, 34(10): 68-71.

[10] Correia, J.C., Richard-Lepouriel, H., Chalut-Carpentier, A. and Pataky, Z. (2026) Managing Metabolic Syndrome in Bipolar Disorder: Multidisciplinary Monitoring and Treatment Strategies. *Frontiers in Psychiatry*, **17**, Article 1699908. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2026.1699908

[11] Yildiz, A., Siafis, S., Mavridis, D., Vieta, E. and Leucht, S. (2023) Comparative Efficacy and Tolerability of Pharmacological Interventions for Acute Bipolar Depression in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Lancet Psychiatry*, **10**, 693-705. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(23)00199-2

[12] Rybakowski, J.K. (2023) Application of Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Brain Sciences*, **13**, Article 414. https://doi.org/10.3390/brainsci13030414

[13] Joshi, K., Rao, S. and Mehta, S. (2025) A Review of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Quetiapine IR and XR: Insights and Clinical Practice Implications. *Cureus*, **17**, e86258. https://doi.org/10.7759/cureus.86258

[14] Okada, M., Fukuyama, K. and Motomura, E. (2022) Dose-Dependent Biphasic Action of Quetiapine on AMPK Signalling via 5-HT7 Receptor: Exploring Pathophysiology of Clinical and Adverse Effects of Quetiapine. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 9103. https://doi.org/10.3390/ijms23169103

[15] Kadakia, A., Dembek, C., Heller, V., Singh, R., Uyei, J., Hagi, K., *et al*. (2021) Efficacy and Tolerability of Atypical Antipsychotics for Acute Bipolar Depression: A Network Meta-Analysis. *BMC Psychiatry*, **21**, Article No. 249. https://doi.org/10.1186/s12888-021-03220-3

[16] Li, S., Xu, C., Hu, S. and Lai, J. (2024) Efficacy and Tolerability of FDA-Approved Atypical Antipsychotics for the Treatment of Bipolar Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *European Psychiatry*, **67**, e29. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.25

[17] Nestsiarovich, A., Gaudiot, C.E.S., Baldessarini, R.J., Vieta, E., Zhu, Y. and Tohen, M. (2022) Preventing New Episodes of Bipolar Disorder in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *European Neuropsychopharmacology*, **54**, 75-89. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.08.264

[18] 武琦, 张晓娟, 张宏强. 治疗精神分裂症和双相 I 型障碍的新合成制剂奥氮平/萨米多芬研究进展[J]. 中国新药

杂志, 2025, 34(9): 918-921.

[19] Corrao, M.M. and Nelson, L.A. (2022) Olanzapine/Samidorphan: A New Combination Treatment for Schizophrenia and Bipolar I Disorder Intended to Reduce Weight Gain. *CNS Drugs*, **36**, 605-616. https://doi.org/10.1007/s40263-022-00923-3

[20] Toledo, F.G.S., Martin, W.F., Morrow, L., Beysen, C., Bajorunas, D., Jiang, Y., *et al*. (2022) Insulin and Glucose Metabolism with Olanzapine and a Combination of Olanzapine and Samidorphan: Exploratory Phase 1 Results in Healthy Volunteers. *Neuropsychopharmacology*, **47**, 696-703. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01244-7

[21] Kahn, R.S., Kane, J.M., Correll, C.U., Arevalo, C., Simmons, A., Graham, C., *et al*. (2023) Olanzapine/Samidorphan in Young Adults with Schizophrenia, Schizophreniform Disorder, or Bipolar I Disorder Who Are Early in Their Illness: Results of the Randomized ENLIGHTEN-Early Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **84**, 22m14674. https://doi.org/10.4088/jcp.22m14674

[22] Correll, C.U., Stein, E., Graham, C., DiPetrillo, L., Akerman, S., Stanford, A.D., *et al*. (2023) Reduction in Multiple Cardiometabolic Risk Factors with Combined Olanzapine/Samidorphan Compared with Olanzapine: Post Hoc Analyses from a 24-Week Phase 3 Study. *Schizophrenia Bulletin*, **49**, 454-463. https://doi.org/10.1093/schbul/sbac144

[23] Gupta, D. and Singh, A. (2024) Olanzapine-Samidorphan for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian Journal of Psychological Medicine*, **46**, 14-23. https://doi.org/10.1177/02537176231201326

[24] Li, X., Yuan, L. and Li, J. (2026) Safety Profile of Olanzapine/Samidorphan: Focus on Metabolic Risks, Opioid-Related Effects, and Novel Adverse Events Identified. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **399**, 6849-6859. https://doi.org/10.1007/s00210-025-04818-0

[25] Bahraminejad, S. and Almoazen, H. (2025) Sublingual and Buccal Delivery: A Historical and Scientific Prescriptive. *Pharmaceutics*, **17**, Article 1073. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081073

[26] Musselman, M., Faden, J. and Citrome, L. (2021) Asenapine: An Atypical Antipsychotic with Atypical Formulations. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, **11**, Article 20451253211035269.

[27] Goes, F.S. (2023) Diagnosis and Management of Bipolar Disorders. *British Medical Journal*, **381**, e073591. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-073591

[28] Kishi, T., Ikuta, T., Matsuda, Y., Sakuma, K., Okuya, M., Mishima, K., *et al*. (2020) Mood Stabilizers and/or Antipsychotics for Bipolar Disorder in the Maintenance Phase: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Molecular Psychiatry*, **26**, 4146-4157. https://doi.org/10.1038/s41380-020-00946-6

[29] Scala, M., Fanelli, G., Fabbri, C. and Serretti, A. (2025) Asenapine for Aggressive Behaviours in Psychiatric Disorders: A Systematic Review of Efficacy and Real-World Effectiveness. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, **29**, 179-192. https://doi.org/10.1080/13651501.2025.2560357

[30] Citrome, L. (2021) Asenapine Transdermal System for Schizophrenia. *Current Psychiatry*, **20**, 39-45. https://doi.org/10.12788/cp.0089

[31] Cookson, J. and Pimm, J. (2023) Partial Agonists of Dopamine Receptors: Mechanisms and Clinical Effects of Aripiprazole, Brexpiprazole and Cariprazine. *BJPsych Advances*, **29**, 145-150.

[32] Harlin, M., Yildirim, M., Such, P., Madera-McDonough, J., Jan, M., Jin, N., *et al*. (2023) A Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Parallel-Arm, Pivotal Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Aripiprazole 2-Month Long-Acting Injectable in Adults with Schizophrenia or Bipolar I Disorder. *CNS Drugs*, **37**, 337-350. https://doi.org/10.1007/s40263-023-00996-8

[33] Otsuka Pharmaceutical Ltd (2023) FDA Approves Otsuka and Lundbeck's ABILIFY ASIMTUFII® (Aripiprazole), the First, Two-Month, Long-Acting Injectable (LAI) for the Treatment of Schizophrenia or Maintenance Monotherapy Treatment of Bipolar I Disorder in Adults. https://www.otsuka.co.jp/en/company/newsreleases/2023/20230428_1.html

[34] Nag, S.S., Urganus, A., Bell Lynum, K.S., Atkins, N., Baser, O., Rodchenko, K., *et al*. (2026) Real-World Adherence, Healthcare Resource Utilization, and Costs Following a Transition to Aripiprazole Once Every 2 Months among Patients Diagnosed with Bipolar I Disorder in the United States. *Frontiers in Psychiatry*, **17**, Article 1904737. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2026.1904737

[35] Barnett, J. and Pappa, S. (2025) Long-Term Outcomes of Aripiprazole Long-Acting Injectable: A 10-Year Mirror Image Study of Patient Acceptability and Treatment Effectiveness. *Schizophrenia*, **11**, Article No. 92. https://doi.org/10.1038/s41537-025-00637-7

[36] Haddad, P.M. and Correll, C.U. (2023) Long-Acting Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: Opportunities and Challenges. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **24**, 473-493. https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2181073

[37] Edinoff, A.N., Doppalapudi, P.K., Orellana, C., Ochoa, C., Patti, S., Ghaffar, Y., *et al*. (2021) Paliperidone 3-Month Injection for Treatment of Schizophrenia: A Narrative Review. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article 699748. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.699748

[38] Lhaglham, P., Jiramonai, L., Liang, X., Liu, B. and Li, F. (2024) The Development of Paliperidone Nanocrystals for the Treatment of Schizophrenia. *Progress in Biomedical Engineering*, **7**, Article 012002. https://doi.org/10.1088/2516-1091/ad8fe7

[39] Mason, K., Barnett, J. and Pappa, S. (2021) Effectiveness of 2-Year Treatment with Aripiprazole Long-Acting Injectable and Comparison with Paliperidone Palmitate. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, **11**. https://doi.org/10.1177/20451253211029490

[40] Bartoli, F., Callovini, T., Cavaleri, D., Crocamo, C., Riboldi, I., Aguglia, A., *et al*. (2023) Effect of Long-Acting Injectable Antipsychotics on 1-Year Hospitalization in Bipolar Disorder: A Mirror-Image Study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **273**, 1579-1586. https://doi.org/10.1007/s00406-022-01522-5

[41] de Filippis, R., D'Onofrio, E., Liparota, G., Scaramuzzino, A., Aguglia, A., Amerio, A., *et al*. (2025) The Place of Risperidone *in Situ* Microparticles (ISM®) among Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia Treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **26**, 1379-1397. https://doi.org/10.1080/14656566.2025.2551636

[42] Bartoli, F., Cavaleri, D., Nasti, C., Palpella, D., Guzzi, P., Riboldi, I., *et al*. (2023) Long-Acting Injectable Antipsychotics for the Treatment of Bipolar Disorder: Evidence from Mirror-Image Studies. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, **13**, Article 20451253231163682. https://doi.org/10.1177/20451253231163682

[43] Smith, C.M., Santalucia, M., Bunn, H. and Muzyk, A. (2023) Sublingual Dexmedetomidine for the Treatment of Agitation in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **21**, 215-221. https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.2.215

[44] Citrome, L. (2022) Dexmedetomidine Sublingual Film for Agitation. *Current Psychiatry*, **21**, 34-38. https://doi.org/10.12788/cp.0255

[45] Chen, R., Sun, Y., Lv, J., Dou, X., Dai, M., Sun, S., *et al*. (2022) Effects of Dexmedetomidine on Immune Cells: A Narrative Review. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 829951. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.829951

[46] Preskorn, S.H., Zeller, S., Citrome, L., Finman, J., Goldberg, J.F., Fava, M., *et al*. (2022) Effect of Sublingual Dexmedetomidine vs Placebo on Acute Agitation Associated with Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, **327**, 727-736. https://doi.org/10.1001/jama.2022.0799

[47] Karlin, D.M., Nelson, L.A. and Campbell, A.R. (2024) Dexmedetomidine Sublingual Film: A New Treatment to Reduce Agitation in Schizophrenia and Bipolar Disorders. *Annals of Pharmacotherapy*, **58**, 54-64. https://doi.org/10.1177/10600280231171179

[48] Faden, J., Veigne, S., Yu, D. and Citrome, L. (2026) An Open-Label, Randomized, Active Controlled Trial Evaluating Sublingual Dexmedetomidine for Moderate to Severe Agitation in Inpatients with Schizophrenia or Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000002232

[49] Lyman, M. and McCutcheon, R.A. (2025) Antipsychotic Drugs at 75: The Past, Present, and Future of Psychosis Management. *British Medical Bulletin*, **156**, ldaf016. https://doi.org/10.1093/bmb/ldaf016

[50] Nuss, P., Corruble, E., Baloche, E., P. Garay, R. and Llorca, P. (2022) Fifty Years of Experience with Loxapine for the Rapid Non-Coercive Tranquilization of Acute Behavioral Disturbances in Schizophrenia Patients, and beyond. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **22**, 639-653. https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2108706

[51] Abdelmoteleb, S., Totlani, J., Ramadan, S., Salem, M., Meyer, A., Chang, T., *et al*. (2025) Schizophrenia Management: Systematic Review of Current Medications and Phase-3 Agents (2008-2024). *Neuroscience Applied*, **4**, Article 105507. https://doi.org/10.1016/j.nsa.2025.105507

[52] Rosso, G., Teobaldi, E. and Maina, G. (2020) Inhaled Loxapine as an Option for Psychomotor Agitation in Complex Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **40**, 645-647. https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001290

[53] Citrome, L., Correll, C.U., San, L., Zeller, S.L., Madden, S., Gutierrez, J., *et al*. (2024) Alternative Approaches for Addressing Acute Agitation in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, **26**, 23nr03596. https://doi.org/10.4088/pcc.23nr03596