

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.031

鲁拉西酮的药理学、药动学及临床研究进展*

王莹¹,詹引²,李洁¹

(1. 天津市安定医院,天津 300222; 2. 天津市医学科学技术信息研究所,天津 300070)

摘要:目的 为临床使用鲁拉西酮提供参考。方法 通过检索 CBM、中国知网、万方、维普、PubMed 及 Web of Science 数据库中鲁拉西酮相关文献,汇总并分析鲁拉西酮的药理学、药动学及临床研究进展。结果与结论 鲁拉西酮作为第 2 代抗精神病药物,已被证实可有效治疗精神分裂症和双相 I 型抑郁症,不良反应发生率低,在代谢、心血管等方面风险低,安全性、耐受性良好。

关键词:鲁拉西酮;第 2 代抗精神病药物;药理学;药动学;临床研究;精神分裂症

中图分类号:R971⁺.41;R969

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)24-0095-04

Research Progress of Pharmacology, Pharmacokinetics and Clinical Research of Lurasidone

WANG Ying¹, ZHAN Yin², LI Jie¹

(1. Tianjin Anding Hospital, Tianjin, China 300222; 2. Tianjin Medical Information Center, Tianjin, China 300070)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical application of lurasidone. **Methods** The literature related to lurasidone was searched by CBM, CNKI, Wanfang, VIP, PubMed and Web of Science databases, the pharmacology, pharmacokinetics and clinical research of lurasidone were summarized and analyzed. **Results and Conclusion** As a second-generation antipsychotic drug, lurasidone has been confirmed to be effective in the treatment of schizophrenia and bipolar depression I type, and it has low incidence of adverse reactions, low risk of metabolism and cardiovascular, good safety and tolerance.

Key words: lurasidone; second-generation antipsychotic drug; pharmacology; pharmacokinetics; clinical research; schizophrenia

第 2 代抗精神病药物(SGA)是治疗精神分裂症和情感障碍的有效药物,均具有独特的功效和安全性。鲁拉西酮、依匹哌啉、卡利拉嗪和 lumateperone 是美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗精神分裂症的新型 SGA 处方药^[1],具有改善阴性和抑郁症状的作用,代谢和心血管等方面的副作用较少,锥体外系反应的风险较低。鲁拉西酮也是 FDA 批准用于治疗躁郁症仅有的 3 种药物之一^[2]。

盐酸鲁拉西酮由日本住友制药公司开发,按用途可以为多巴胺和血清素拮抗剂类^[3]。2010 年, FDA 批准用于治疗青少年(13~17 岁)和成人精神分裂症;2013 年,

FDA 批准了 2 个新适应证,单药治疗和作为锂或丙戊酸钠的辅助药物治疗,用于成人 I 型双相情感障碍相关的重度抑郁发作;2018 年, FDA 又批准新适应证,用于治疗 10~17 岁患者双相 I 型障碍(双相抑郁)相关的重度抑郁发作。在此综述了近年来鲁拉西酮在药理学、药动学及临床研究方面的进展。

1 药理学

鲁拉西酮是一种苯并异噻唑衍生物,是多巴胺 D₂、5-HT_{2A} 及 5-HT₇ 受体阻断剂。在大鼠、豚鼠和人类重组细胞中分析其受体,鲁拉西酮是与多巴胺 D_{2L} 受体、5-HT_{2A} 受体和 5-HT₇ 受体具有高亲和力的拮抗剂,

*基金项目:天津市科技计划项目[17ZXMFSY00070]。

第一作者:王莹,女,大学本科,副主任药师,研究方向为精神科临床药学及医院药事管理,(电话)022-88188586(电子信箱)15002259437@163.com。

factors of deep venous thrombosis in patients undergoing spine surgery[J]. Journal of Orthopaedic Science, 2017, 22(2): 197.

[11] ZHANG BF, WEI X, HUANG H, et al. Deep vein thrombosis in bilateral lower extremities after hip fracture: a retrospective study of 463 patients[J]. Clinical Interventions in Aging, 2018, 13(2): 681-689.

[12] 陈左然, 陈书阁, 董立平, 等. 急性脑梗死患者下肢深静脉血栓形成的危险因素及近期预后分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(8): 498-501.

[13] 关春红, 陈艳, 陈明华, 等. 急性脑梗死患者下肢深静脉血栓形成的危险因素及近期预后分析[J]. 临床医学工程, 2018, 25(5): 685-686.

[14] 马明静, 刘道阔, 王庆凯, 等. D-二聚体水平在下肢深静脉血栓形成治疗中的监测价值研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(1): 46-49.

[15] XU J, LI K, ZHOU W. Relationship between genetic polymorphism of MTHFR C677T and lower extremities deep venous thrombosis[J]. Hematology (Maney Publishing), 2018, 24(3): 1-4.

[16] 张萍, 王翔, 李鑫举, 等. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性脑梗死合并下肢深静脉血栓的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 517-520.

(收稿日期:2019-10-10;二次修回日期:2020-09-12)

表1 鲁拉西酮与受体的结合作用及亲和力

受体	多巴胺受体				5-HT受体							去甲肾上腺素受体			
	D ₁	D _{2L}	D ₃	D _{4.4}	1A	1B	2A	2C	3	4	7	α ₁	α ₂	β ₁	β ₂
结合作用	B	B	B	—	Pa	—	B	—	—	—	B	B	B	—	—
亲和力	+	+++	++	++	+++	—	+++	—	—	—	+++	++	++	—	—

注: B 为拮抗剂, Pa 为部分激动剂; +++ 为高度亲和力, ++ 为中度亲和力, + 为低度亲和力, — 为非常低亲和力或无作用, — 为尚不明确。

与 5-HT_{1A} 受体具有高亲和力的部分激动剂, 与去甲肾上腺素受体有中度亲和力的拮抗剂^[4-7]。详见表 1。

新一代抗精神病药物的共同特征是 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体拮抗作用。5-HT_{2A} 受体拮抗作用有助于限制 D₂ 受体拮抗剂引起的锥体外系不良反应(如帕金森氏肌肉僵硬和震颤、肌张力障碍、静坐不能)和催乳素升高(与闭经、溢乳、性功能障碍有关), 且可能会改善精神分裂症的阴性症状^[5]。鲁拉西酮药效学特征的一个相对独特的方面是对 5-HT₇ 受体的有效活性。OKADA 等^[8]的研究表明, N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体阻断剂 MK-801 通过诱导 γ-氨基丁酸(GABA)激活丘脑-岛叶谷氨酸能传递, 增加额叶皮层中谷氨酸的释放。而鲁拉西酮拮抗丘脑背内侧核(MDTN)中兴奋性 5-HT₇ 受体, 可抑制 MK-801 引起的 L-谷氨酸释放, 有助于抗精神病和稳定情绪。鲁拉西酮对以下受体结合亲和力非常低($K_i > 1\,000\text{ nmol/L}$)^[4-6]: 腺苷 A₁ 和 A₂, 苯二氮䓬, 胆囊收缩素 CCK_A 和 CCK_B, GABA_A, α-氨基羟甲基噻唑丙酸(AMPA), 红藻氨酸和谷氨酸 NMDA, 甘氨酸, 组胺 H₁, 毒蕈碱型乙酰胆碱 M₁ 和 M₂, 尼古丁, 多巴胺和 5-羟色胺再摄取位点, 这与其在同类药物中更具优势有关。鲁拉西酮不产生由于抗毒蕈碱作用引起的不良反应, 如口干、视力模糊、便秘、认知问题; 不产生由于抗 H₁ 组胺作用引起的不良反应, 如过度镇静、食欲增加、体质量增加及代谢综合征和糖尿病; 不产生由于显著的 5-HT_{2C} 拮抗作用引起的不良反应, 如食欲增加和体质量增加。

2 药动学

2.1 药动学参数研究

一项临床前研究发现, 10 只 Beagle 犬口服鲁拉西酮片后, 其主要药代动力学参数达峰时间($t_{\max}$)、达峰浓度($C_{\max}$)和 0~t h 血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t})、0~∞ 血药浓度-时间曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)分别为 $(0.8 \pm 0.5)\text{ h}$ 、 $(66.4 \pm 75.5)\text{ ng/mL}$ 、 $(175.9 \pm 123.7)\text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $(183.9 \pm 124.3)\text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ ^[9]。

一项针对健康中国人的单中心、随机、平行组、安慰剂对照组和双盲研究评估了单剂量(20, 40, 80 mg)和多剂量(40 mg/d, 连续 5 d)口服鲁拉西酮的药代动力学, 在 20~80 mg 剂量范围内单次给药后, 血药浓度在 1.0~3.0 h 内达 $C_{\max}$, 然后双相下降, 平均半衰期($t_{1/2}$)

18.1~25.5 h, AUC 和 $C_{\max}$ 随剂量按比例增加; 连续给药 5 d 后达到稳态血药浓度, 一个剂量间隔内的 AUC 累积指数(AUC_{τ})为 1.25, 小于理论累积系数(1.76), 无意外累积, 其代谢物(ID-14283, ID-14326 和 ID-11614)也观察到相似结果。该研究认为, 中国健康受试者单次和多次口服鲁拉西酮后的药代动力学特征与健康白色人种相似^[10]。

2.2 吸收

健康志愿者口服鲁拉西酮后吸收差, 而食物可促进鲁拉西酮的吸收。关于食物影响的最确切数据来自两项开放性、随机、交叉研究, 研究对象为 18~65 岁, 临床稳定的精神分裂症或分裂情感性障碍患者, 体质量指数为 $19.5 \sim 37.0\text{ kg/m}^2$, 且未服用已知是 CYP3A4 抑制剂或诱导剂的药物。这些患者每天单独或与食物同时服用 120 mg 鲁拉西酮, 第 5 天检查 $C_{\max}$ 和给药间隔期间血药浓度-时间曲线下面积($AUC_{0-\tau}$)。第 1 项研究($n=16$)评估了禁食和 3 种餐食(100 kcal/中等脂肪, 200 kcal/中等脂肪和 800~1 000 kcal/高脂肪)对鲁拉西酮生物利用度的影响, 禁食状态和 800~1 000 kcal 餐后 $C_{\max}$ 的几何平均数分别为 56.7 ng/mL 和 123.0 ng/mL, 平均 $AUC_{0-\tau}$ 分别为 $360.0\text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 和 $752.4\text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ ($P < 0.01$)。相较于禁食状态, 800~1 000 kcal 餐后 $C_{\max}$ 的几何平均数和平均 $AUC_{0-\tau}$ 均升高 2 倍。进食 100, 200 kcal 餐后鲁拉西酮的生物利用度显著低于进食 800~1 000 kcal 餐后。第 2 项研究($n=26$)评估了禁食和 5 种餐食的影响(350 kcal/高脂, 500 kcal/低脂, 500 kcal/高脂, 800~1 000 kcal/低脂和 800~1 000 kcal/高脂), 禁食状态和 350 kcal/高脂餐, 500 kcal/高脂餐, 800~1 000 kcal/高脂餐后 $C_{\max}$ 的几何平均数分别为 52.9, 161, 135, 131 ng/mL, 平均 $AUC_{0-\tau}$ 分别为 390, 743, 727, 769 ng·h/mL。相较于禁食状态, 350 kcal 餐后 $C_{\max}$ 的几何平均数升高 3 倍, 平均 $AUC_{0-\tau}$ 增加近 2 倍。进食 350, 500, 800~1 000 kcal 餐后鲁拉西酮的生物利用度无显著差异, 进食低脂和高脂餐后鲁拉西酮的生物利用度无差异。因此, 该研究建议口服鲁拉西酮时至少同时进食 350 kcal 餐食, 与脂肪含量无关^[11]。

2.3 分布

鲁拉西酮主要与血浆白蛋白和 α₁ 酸性糖蛋白结

合,结合率达 99.8%,且与浓度无关。血浆白蛋白随着年龄的增长而减少, α_1 酸性糖蛋白随着年龄的增长而增加,人群药代动力学分析表明,老年人使用鲁拉西酮不会引起重大的安全性或疗效问题。

一项雄性 Sprague - Dawley 大鼠实验研究发现,静脉注射鲁拉西酮 0.5 ~ 2.5 mg/kg 后,其广泛分布于脑、肝、肾、心脏、脾脏、肺、小肠、肌肉和脂肪组织中,组织与血浆的浓度比范围从 1.06(大脑)到 9.16(脂肪组织)^[12]。

2.4 代谢

鲁拉西酮在肝脏被 CYP3A4 酶代谢,代谢途径有 *N*-脱烷基氧化、降苡烷环或环己烷环的羟基化、异噻唑基环的 *S*-氧化、异噻唑环的还原性裂解随后 *S*-甲基化 2 种或多种组合,最常见的代谢途径为 *N*-脱烷基氧化、降苡烷环的羟基化和 *S*-氧化。鲁拉西酮被代谢分解为 3 个活性代谢物(ID - 14283、ID - 14326 和 ID - 11614),分别占鲁拉西酮的 25%、3% 和 < 1%^[13]; 2 个无生物活性代谢产物(ID - 20219 和 ID - 20220)。其中,ID - 14283 药理学性质与鲁拉西酮相似,且可能有助于原药的功效,但 $t_{1/2}$ 较短(7 h)^[14]。

2.5 清除

单剂量口服 40 mg 鲁拉西酮,清除 $t_{1/2}$ 为 18 h。在稳定状态下反复口服给药,清除 $t_{1/2}$ 可达到 37 h。该药主要通过代谢清除,粪便和尿液中放射性标记代谢物的回收率分别为 80% 和 9%;只有不到 0.1% 的药物以原形从尿液中清除,可以忽略不计。

一项在雄性 Sprague - Dawley 大鼠开展的临床前研究发现,静脉注射鲁拉西酮 0.5 ~ 2.5 mg/kg 后,全身清除率、稳态分布量和 $t_{1/2}$ 均与注射剂量无关,分别为 22.1 ~ 27.0 mL/(min · kg),2 380 ~ 2 850 mL/kg 和 3.8 ~ 4.4 h^[12]。

3 临床研究

3.1 精神分裂症

多项短期、随机、双盲、安慰剂对照临床试验证实了鲁拉西酮(40 ~ 160 mg/d)治疗精神分裂症的短期疗效显著高于安慰剂,且与剂量无关^[15]。一项为期 6 周的多中心、随机、双盲、非劣效性研究发现,鲁拉西酮治疗成人精神分裂症的疗效不逊于利培酮,且其对体质量、代谢参数或催乳素水平的影响更小^[16]。一项为期 22 个月的开放性研究显示,使用鲁拉西酮治疗精神分裂症对患者体质量、葡萄糖、脂质和催乳素的影响最小,且患者的阳性与阴性症状量表(PANSS)总评分均持续改善^[17]。一项最新的网状 Meta 分析选取了 13 项非典型抗精神病药物治疗青少年精神分裂症的随机对照试验,将鲁拉西酮与阿立哌唑、阿塞那平、氯氮平、奥氮平、帕潘立酮缓释(ER)、喹硫平、利培酮和齐拉西酮进行了比较。在

PANSS 和临床总体印象量表 - 严重程度项目(CGI - S)评分上,鲁拉西酮的疗效明显优于安慰剂;与其他口服非典型抗精神病药物相比,鲁拉西酮具有相似的疗效,但体质量减轻及全因停药的风险较低^[18]。

3.2 其他精神障碍

一项多中心、随机、双盲、灵活剂量调定、安慰剂对照、平行分组临床试验研究证实了鲁拉西酮单药治疗成人双相 I 型抑郁症的临床疗效和安全性。纳入患者随机分为 3 组,20 ~ 60 mg/d 鲁拉西酮治疗组($n = 166$),80 ~ 120 mg/d 鲁拉西酮治疗组($n = 169$),安慰剂对照组($n = 165$),治疗时间均为 6 周。接受鲁拉西酮 20 ~ 60 mg/d 的患者,在 1 ~ 7 d 以 20 mg/d 的剂量治疗。接受鲁拉西酮 80 ~ 120 mg/d 的患者接受以下固定鲁拉西酮滴定:1 ~ 2 d,20 mg/d;3 ~ 4 d,40 mg/d;5 ~ 6 d,60 mg/d;7 d,80 mg/d。不同剂量组患者在 7 d 后允许在指定的剂量范围内调整鲁拉西酮的剂量,以优化疗效和耐受性^[19]。一项随机双盲对照临床试验研究证实,鲁拉西酮辅助锂或丙戊酸钠治疗成人双相 I 型抑郁症的临床疗效和安全性,纳入患者在锂或丙戊酸盐治疗的基础上分别给予鲁拉西酮 20 ~ 120 mg/d($n = 183$)和安慰剂($n = 165$)治疗 6 周^[20]。以上 2 项研究均采用蒙哥马利抑郁量表(MADRS)、临床总体印象量表 - 双相障碍版(CGI - BP)抑郁严重程度评分对患者进行评估。研究结果显示,与安慰剂组相比,不同剂量鲁拉西酮单独治疗或辅助治疗 6 周后均显著降低平均 MADRS 总评分和 CGI - BP 抑郁严重程度评分,显著改善患者的焦虑症状,生活质量和功能障碍。纳入 7 项随机对照研究的 Meta 分析表明,与安慰剂相比,鲁拉西酮辅助治疗双相 I 型抑郁症可显著改善抑郁症状,对内分泌和心血管系统的不良反应极小且耐受性较好^[21]。

3.3 临床应用的安全性

一项中国健康受试者口服鲁拉西酮安全性和耐受性的研究发现,单次或多次口服鲁拉西酮均未观察到严重不良事件(SAE),也无受试者因 SAE 退出研究。常见的不良事件是嗜睡、血液催乳素增加和躁动不安(仅见于多次口服患者),且各项症状都被评为轻度,发生率随剂量增加而升高。不良事件的类型和严重程度与白色人种无异^[10]。

以上临床试验中,鲁拉西酮因 SAE 引起的停药率与安慰剂相似。鲁拉西酮常见不良反应包括恶心、嗜睡、震颤、静坐不能。与其他 SGA 药物(尤其是氯氮平、奥氮平和喹硫平)相比,鲁拉西酮的代谢安全性特别值得注意^[15 - 16, 18 - 20]。

4 展望

鲁拉西酮已被证实可有效治疗精神分裂症和双向 I 型抑郁症,不良反应发生率低,安全性、耐受性良好,

特别是对体质量、心血管系统、代谢参数或催乳素水平的影响较小,其主要活性代谢产物的药理性质与原药相似且可能有助于原药的功效。但其吸收差,需要指导患者在进餐时同服每日剂量的药物,而使用这种药物的人可能患有严重和持续的精神疾病,坚持饮食指南对其可能具有挑战性。可寻找一种新型的水溶性制剂,如含烟酰胺、苯甲酸钠和柠檬酸钠的速溶片剂,大大提高在水中的溶解度^[22];或通过不同的给药途径,如研制鲁拉西酮脑靶向脂质体注射剂^[23]、鼻内纳米结构脂质载体^[24],将药物直接递送至大脑,这也为鲁拉西酮新剂型的研发提供了方向。

参考文献:

- [1] CORPONI F, FABBRI C, BITTER I, et al. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29(9): 971 – 985.
- [2] CITROME L, KETTER TA, CUCCHIARO J, et al. Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed[J]. *J Affect Disord*, 2014, 155: 20 – 27.
- [3] ZOHAR J, NUTT DJ, KUPFER DJ, et al. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(7): 1005 – 1014.
- [4] ISHIBASHI T, HORISAWA T, TOKUDA K, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5 – hydroxytryptamine 7 (5 – HT₇) and 5 – HT_{1A} receptor activity[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(1): 171 – 181.
- [5] 高 燕, 王 彬, 翟金国, 等. 新型非典型抗精神病药鲁拉西酮及其临床应用进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(2): 146 – 148.
- [6] FOUNTOLAKIS KN, GAZOULI M, KELSOE J, et al. The pharmacodynamic properties of lurasidone and their role in its antidepressant efficacy in bipolar disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(3): 335 – 342.
- [7] GREENBERG WM, CITROME L. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lurasidone Hydrochloride, a Second – Generation Antipsychotic: A Systematic Review of the Published Literature[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(5): 493 – 503.
- [8] OKADA M, FUKUYAMA K, UEDA Y. Lurasidone inhibits NMDA receptor antagonist – induced functional abnormality of thalamocortical glutamatergic transmission via 5 – HT₇ receptor blockade[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(20): 4002 – 4018.
- [9] 向志雄, 臧卫军, 刘文丽. 盐酸鲁拉西酮片在 Beagle 犬体内的相对生物利用度[J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(2): 198 – 201.
- [10] HU C, WANG Y, SONG R, et al. Single – and Multiple – Dose Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Lurasidone in Healthy Chinese Subjects[J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(9): 861 – 871.
- [11] PRESKORN S, ERESHEFSKY L, CHIU YY, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of lurasidone: results of two randomized, open – label, crossover studies[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2013, 28(5): 495 – 505.
- [12] LEE KR, CHAE YJ, KOO TS. Pharmacokinetics of lurasidone, a novel atypical anti – psychotic drug, in rats[J]. *Xenobiotica*, 2011, 41(12): 1100 – 1107.
- [13] FRANKLIN R, ZOROWITZ S, CORSE AK, et al. Lurasidone for the treatment of bipolar depression: an evidence – based review[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2143 – 2152.
- [14] CACCIA S, PASINA L, NOBILI A. Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, 8: 155 – 168.
- [15] POMPILI M, VERZURA C, TROVINI G, et al. Lurasidone: efficacy and safety in the treatment of psychotic and mood disorders[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(2): 197 – 205.
- [16] FENG Y, SHI J, WANG L, et al. Randomized, double – blind, 6 – week non – inferiority study of lurasidone and risperidone for the treatment of schizophrenia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 74(6): 336 – 343.
- [17] CORRELL CU, CUCCHIARO J, SILVA R, et al. Long – term safety and effectiveness of lurasidone in schizophrenia: a 22 – month, open – label extension study[J]. *CNS Spectr*, 2016, 21(5): 393 – 402.
- [18] ARANGO C, NG – MAK D, FINN E, et al. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta – analysis[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2019, 29(9): 1195 – 1205.
- [19] LOEBEL A, CUCCHIARO J, SILVA R, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double – blind, placebo – controlled study[J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(2): 160 – 168.
- [20] LOEBEL A, CUCCHIARO J, SILVA R, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double – blind, placebo – controlled study[J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(2): 169 – 177.
- [21] WANG H, XIAO L, WANG HL, et al. Efficacy and safety of lurasidone versus placebo as adjunctive to mood stabilizers in bipolar I depression: A meta – analysis[J]. *J Affect Disord*, 2020, 264: 227 – 233.
- [22] MADAN JR, PAWAR KT, DUAK. Solubility enhancement studies on lurasidone hydrochloride using mixed hydrotrophy[J]. *Int J Pharm Investig*, 2015, 5(2): 114 – 120.
- [23] 王立强, 周玥莹. 一种鲁拉西酮脑靶向脂质体注射剂及其制备方法: CN107362144B[P]. 2020 – 04 – 17.
- [24] JAZULI I, ANNU, NABI B, et al. Optimization of Nanostructured Lipid Carriers of Lurasidone Hydrochloride Using Box – Behnken Design for Brain Targeting: In Vitro and In Vivo Studies[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(9): 3082 – 3090.

(收稿日期: 2020 – 05 – 08; 修回日期: 2020 – 08 – 05)