

中图分类号: R97; R749 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)24-0149-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.24.035



# 孤独症谱系障碍新药研发进展\*

曾凡新<sup>1</sup>, 王柯么<sup>2△</sup>

(1. 重庆城市管理职业学院智慧康养学院, 重庆 401331; 2. 重庆医药高等专科学校药学院, 重庆 401331)  
**摘要:**目的 了解孤独症谱系障碍(ASD)治疗新药的研发进展。方法 检索药智网及 ClinicalTrials 中 ASD 治疗新药的相关文献。检索时间为 2023 年 11 月 30 日。总结全球处于临床研发阶段的, 治疗 ASD 核心症状、共患症状及同时治疗两类症状新药的研发进展。结果 针对 ASD 核心症状的新药主要有 L1-79 胶囊(酪氨酸羟化酶抑制剂)、STP-1 胶囊(钠-钾-氯共转运体特异性抑制剂)、SB-121 口服溶液(罗伊氏乳酸杆菌), 研究分别处于 II 期、I 期、I 期(已结束)临床试验阶段; 针对共患症状的新药主要有 AB-2004 粉剂(4-乙基苯磺酸)、他司美琼胶囊/口服混悬液(褪黑素受体激动剂), 研究分别处于 II、III 期临床试验阶段; 而同时针对治疗两类症状的新药主要有 CM-AT 粉剂(胰酶浓缩粉末制剂)、ML-004 片(选择性小分子 5-羟色胺受体激动剂)、大麻二酚口服溶液(非精神类大麻素制剂)和 JNJ-42165279 片(高效能口服的脂肪酸酰胺水解酶抑制剂), 分别处于注册前申报, 以及 II 期、II 期、II 期临床试验阶段。结论 ASD 的治疗新药研发大多尚处于临床概念验证阶段, 仍待通过大样本的 III 期临床试验进行有效性和安全性验证。  
**关键词:**孤独症谱系障碍; 新药; 临床试验; 核心症状; 共患症状; 研发进展

## Research and Development Progress of New Drugs for Autism Spectrum Disorder

ZENG Fanxin<sup>1</sup>, WANG Kesi<sup>2</sup>

(1. School of Intelligent Health Care, Chongqing City Management College, Chongqing, China 401331; 2. School of Pharmacy, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, China 401331)

**Abstract: Objective** To understand the research and development (R & D) progress of new drugs for autism spectrum disorder (ASD). **Methods** Literature related to the new drugs for ASD in the Yaozh.com and ClinicalTrials were searched in November 30, 2023. The R & D progress of new drugs worldwide in the clinical stage for ASD core symptoms, comorbid symptoms and both of

\*基金项目: 重庆城市管理职业学院高层次人才科研启动基金项目[2022KYQD03]。  
第一作者: 曾凡新, 男, 博士, 教授, 研究方向为康复治疗药物研发, (电子信箱)zfx2806@126.com。  
△通信作者: 王柯么, 女, 硕士, 讲师, 研究方向为药品监管政策与法规, (电子信箱)536512707@qq.com。

2916-2923.

[13] LU DF, YAO J, YUAN GH, et al. Immune Checkpoint Inhibitor - related New - onset Thyroid Dysfunction: A Retrospective Analysis Using the US FDA Adverse Event Reporting System[J]. Oncologist, 2022, 27(2): e126 - e132.

[14] EL - KHOUEIRY AB, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open - label, non - comparative, phase 1 / 2 dose escalation and expansion trial [J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492 - 2502.

[15] 李淑雯, 高小平, 陈倩琪, 等. 恶性肿瘤患者免疫治疗相关肝不良事件的影响因素[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(1): 50 - 54.

[16] 崔童, 孙莉, 田应选. 免疫检查点抑制剂药物相关肝毒性研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(5): 619 - 623.

[17] WYKES MN, LEWIN SR. Immune checkpoint blockade in infectious diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(2): 91 - 104.

[18] EVANS A, RIVA A, COOKSLEY H, et al. Programmed death 1 expression during antiviral treatment of chronic hepatitis B: Impact of hepatitis B e - antigen seroconversion [J]. Hepatology, 2008, 48(3): 759 - 769.

[19] 王艳, 赵新颜, 贾继东. 免疫检查点抑制剂所致免疫介导性肝损伤研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(4): 243 - 247.

[20] VITALE G, LAMBERTI G, COMITO F, et al. Anti - programmed cell death - 1 and anti - programmed cell death ligand - 1 immune - related liver diseases: from clinical pivotal studies to real - life experience [J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20(9): 1047 - 1059.

[21] 谭嘉蓉, 胡成平. 免疫检查点抑制剂相关致命性不良反应及管理策略[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(4): 340 - 344.

[22] SIMONAGGIO A, MICHOT JM, VOISIN AL, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune - Related Adverse Events in Patients With Cancer [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(9): 1310 - 1317.

[23] DE MARTIN E, MICHOT JM, PAPOUIN B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors [J]. J Hepatol, 2018, 68(6): 1181 - 1190.

[24] 王玉, 闫欣欣, 毕兰青, 等. 1 例信迪利单抗致药物性肝损伤的药学监护实践[J]. 中国药业, 2022, 31(18): 117 - 119.

[25] 张维, 艾超, 冀召帅, 等. 1 例卡瑞利珠单抗致免疫相关性心肌炎并文献分析[J]. 中国药业, 2022, 31(17): 118 - 121.

(收稿日期: 2022-12-19; 修回日期: 2023-09-14)

symptoms was summarized. **Results** The new drugs for the ASD core symptoms mainly included L1 - 79 capsules (tyrosine hydroxylase inhibitors), STP - 1 capsules (sodium - potassium - chloride cotransporter specific inhibitors) and SB - 121 oral solution (*Lactobacillus reuteri*), which were in the clinical phases II, I and I (finished) trials, respectively. The new drugs for the ASD comorbid symptoms mainly included AB - 2004 powder (4 - ethylbenzenesulfonic acid) and tasimelteon capsules / oral suspensions (melatonin receptor agonist), which were in the clinical phases II and III trials, respectively. The new drugs for the ASD core and comorbid symptoms mainly included CM - AT powder (concentrated pancreatin powder), ML - 004 tablets (selective small - molecule 5 - hydroxytryptamine receptor agonist), cannabidiol oral solution (non - psychiatric cannabinoid preparation) and JNJ - 42165279 tablets (high - efficiency and oral fatty acid amide hydrolase inhibitor), which were in the pre - registration application and clinical phases II, II and II trials, respectively. **Conclusion** The R & D of new drugs for ASD is still in the clinical verification stage, and their effectiveness and safety still need to be verified through large - scale clinical phase III trials.

**Key words:** autism spectrum disorder; new drug; clinical trial; core symptom; comorbid symptom; research and development progress

孤独症谱系障碍(ASD)又称孤独症、自闭症,是一类起病于发育早期,以社会交往障碍、语言交流障碍和重复刻板行为为核心症状的广泛性神经发育障碍性疾病。伴攻击性、强迫性、易怒、自伤、社交焦虑、肠胃功能障碍、睡眠障碍等多种共患症状。我国ASD患病率为1%,全国有超过1 000万患者,其中14岁以下患儿超200万,是导致儿童精神残疾的重要疾病之一。该病为长期慢性,甚至持续终生的疾病。常严重损害患者的社会功能,进而对患者及其家庭造成沉重负担。

ASD的病因和发病机制尚不明晰,目前美国食品和药物管理局(FDA)及欧洲药品管理局(EMA)共批准了3个ASD的治疗药物上市,包括利培酮(2006年)、阿立哌唑(2009年)、褪黑素长效缓释迷你片(PedPRM, 2018年)。前两者(FDA批准)主要针对ASD的易怒症状, PedPRM(EMA批准)主要用于改善ASD患者睡眠障碍症状。但全球尚无同时针对ASD 3大核心症状的药物问世。近年来,一些具有新型作用机制的ASD治疗药物开始进入临床试验,并显示出了较好的治疗前景。基于此,本研究于2023年11月30日,以“孤独症谱系障碍”“临床试验”“新药”“autism spectrum disorder”“clinical trails”“new drugs”为关键词,分别检索药智网及Clinical Trails,对目前全球处于临床研发阶段的ASD治疗潜力新药(指进入临床试验阶段的新分子实体,新适应症用途或新复方制剂)进行汇总分析,总结如下。

## 1 治疗核心症状新药

### 1.1 L1 - 79 胶囊

L1 - 79(消旋甲基酪氨酸)胶囊是Yamo制药公司开发的一个针对ASD核心症状的新药,仍处于临床II期试验阶段。该药为酪氨酸羟化酶抑制剂,可通过抑制酪氨酸羟化酶活性阻止酪氨酸生成儿茶酚胺(包括多巴胺和去甲肾上腺素);儿茶酚胺缺乏所致的神经功能障碍与孤独症相关症状关系密切<sup>[1-2]</sup>,因此,L1 - 79具有治疗ASD的潜力。ROTHMAN等<sup>[3]</sup>的研究报道,8例ASD患者口服L1 - 79胶囊(每次90~400 mg,每天3次)

治疗8周,其中7例在试验结束时的异常行为量表(ABC)和Conners父母评分量表(CPRS)评分均显著改善;在第8周时,其中6例的临床总体评分(CGI)为5分,表明部分症状中等程度改善,且无明显的副作用。6例患者中4例的孤独症诊断观察量表(ADOS)评分改善幅度 $\geq 31\%$ (其中1例达47%)。共报道不良事件3件,症状均较轻微且无须任何处理。而在一项有39例13~21岁的男性ASD患者参加的随机、双盲、安慰剂对照的28 d II期临床试验中,与安慰剂组比较,试验组患者的CGI评分显著降低,社会反应量表第二版(SRS)评分明显改善,社会动机测试评分、ADOS评分显著降低,文兰适应行为量表 - II(VABS - II)社会化标准评分显著提高,且SRS在线量表社会应答与干预测试评分显著降低<sup>[4]</sup>。这表明L1 - 79胶囊对于ASD的核心症状有治疗和改善作用。基于该药的临床数据,美国FDA于2018年5月授予该药快通道审评地位。

此外,Tyme技术公司也在开发消旋甲基酪氨酸(代号为SM - 88)用于胰腺癌、前列腺癌等恶性肿瘤的治疗<sup>[5-6]</sup>,目前已进展到III期临床试验阶段。

### 1.2 STP - 1 胶囊

STP - 1胶囊为钠 - 钾 - 氯共转运体( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  -  $2\text{Cl}$  co - transporter)特异性抑制剂,即布美他尼与磷酸二酯酶3/4抑制剂异丁司特的固定剂量复方制剂,由瑞士Stalicia公司基于其人工智能驱动的生物技术平台DEPI开发,拟用于I型ASD核心症状的治疗,目前处于I期临床试验阶段。布美他尼是临床常用利尿剂,主要通过抑制髓袢升支粗段氯化钠的主动重吸收而发挥排钠利尿作用。有研究表明, $\gamma$  - 氨基丁酸(GABA)信号传导异常在ASD发病过程中具有重要作用<sup>[7]</sup>。而布美他尼可通过恢复GABA在神经传导过程中的功能,从而发挥改善和治疗ASD的作用<sup>[8]</sup>。近年来,国内外发表了众多关于布美他尼用于治疗ASD的研究报道<sup>[9-10]</sup>。但2021年法国Servier公司与Neurochlore公司合作开发的布美他尼用于治疗ASD核心症状的2个III期临床试验

未达疗效终点而提前终止开发<sup>[11]</sup>,表明布美他尼单用于ASD的疗效不理想。异丁司特作为一种磷酸二酯酶抑制剂,具有抗炎和脑保护作用,在临床常用于哮喘和脑血管疾病的治疗。而磷酸二酯酶与包括ASD在内的神经发育性疾病的病理生理密切相关<sup>[12]</sup>。Stalicia公司将异丁司特与布美他尼组成复方制剂,并申请了组合专利<sup>[13]</sup>。2022年3月,Stalicia公司公开了一项关于STP-1胶囊的I<sub>b</sub>期、双盲、安慰剂对照临床试验结果,该试验评价了ASD亚组人群STP-1胶囊口服给药2周的安全性,耐受性和药物代谢动力学(简称药动学)特征。结果显示,STP-1胶囊不仅表现出良好的安全性和耐受性以及剂量相关的靶点结合力,也显示出对患者神经和行为功能相关临床标志物改善的积极信号,包括处理速率和晶体认知综合评分的改善<sup>[14]</sup>。Stalicia公司本拟于2023年启动STP-1胶囊的II期临床试验,但尚未启动。

### 1.3 SB-121口服溶液

SB-121口服溶液是Scioto生物公司基于其活化细菌治疗法(ABT)平台开发的一种罗伊氏乳酸杆菌的口服制剂,由罗伊氏乳酸杆菌与交联葡聚糖和麦芽糖组成。罗伊氏乳酸杆菌是胃肠道、泌尿道和母乳中常见的益生菌,口服可通过调节肠-脑轴改善ASD模型小鼠的社会交往缺陷<sup>[15]</sup>,该作用可能与其刺激传入迷走神经,调节中脑腹侧被盖区催产素的信号转导有关<sup>[16]</sup>。催产素是由下丘脑合成并经垂体前叶释放入血的神经内分泌激素,可刺激乳汁分泌和子宫收缩。下丘脑的催产素神经元也同时投射到中枢神经系统负责社会交往行为调节的脑区。因此,增强催产素信号转导被认为是治疗ASD核心症状的潜在靶标<sup>[17]</sup>。但外源性应用的催产素不能通过血脑屏障入脑,即使通过鼻内给药也不能达到良好药效<sup>[15]</sup>。基于此,外源性应用SB-121通过调节脑内催产素的信号转导,可能发挥改善ASD核心症状的疗效。在一项纳入15例15~45岁ASD患者的双盲、安慰剂对照、为期28d的I<sub>b</sub>期交叉试验结果表明,SB-121口服溶液具有良好的安全性和耐受性,无严重不良事件发生,所有受试者均未出现菌血症感染和生命体征与心电图明显变化。SB-121口服溶液治疗可显著增加VABS-III量表评分和眼球追踪测量评分,并升高外周催产素水平<sup>[18]</sup>。Scioto生物公司即将启动SB-121口服溶液的II期临床试验。

## 2 治疗共患症状新药

### 2.1 AB-2004粉剂

肠道微生物在神经疾病、脑功能和神经发育调控中被认为可能发挥重要作用。许多研究表明,肠道微生物可通过“微生物-脑-肠”轴对大脑神经发育和生理

行为产生重要影响。BERMUDEZ-MARTIN等<sup>[19]</sup>报道,肠道菌群代谢物对甲酚可诱导模型小鼠的孤独样行为,且对甲酚对中枢神经有明显毒性。进一步表明特定的肠道菌群及其代谢产物是引发孤独症行为学异常的关键因素之一。越来越多的证据表明,来源于肠道菌群的代谢产物(又称神经活性微生物代谢产物)可跨越血脑屏障,直接调节控制情感,社交和认知功能的神经网络。4-乙基苯磺酸(4EPS)是肠道微生物的代谢产物。4EPS在ASD和精神分裂症模型小鼠体内含量显著升高,且给予合成的4EPS可诱导小鼠出现明显的焦虑样症状<sup>[20]</sup>。NEEDHAM等<sup>[21]</sup>研究发现,在ASD患者的血浆和粪便中4EPS水平显著升高。随后的研究证实,4EPS可透过血脑屏障进入模型小鼠脑内,改变特异性脑功能区的活化与连接状态,并抑制少突胶质细胞的成熟和髓鞘形成<sup>[22]</sup>。

AB-2004(4-乙基苯磺酸)粉剂是Axial制药公司开发的用于治疗ASD易怒症状的新药,目前处于II期临床试验阶段。该药是一种球形碳吸附剂,通过选择性吸附某些肠道细菌的代谢产物,减少或阻止这些代谢产物进入血液循环系统和大脑。在一项临床AB-2004粉剂用于青少年ASD患者的I<sub>b</sub>/II<sub>a</sub>期临床试验中,与ASD相关微生物代谢物的含量显著降低,关键的行为障碍(包括易怒和焦虑症状)得到改善,同时该药表现出良好的安全性和耐受性,无药物相关严重不良事件发生<sup>[23]</sup>。AB-2004粉剂靶向作用于肠道,不会被吸收入血,从而减少了潜在全身性副作用。Axial制药公司目前正在进行该药的II<sub>b</sub>期临床试验,以评价其用于治疗ASD相关易怒症状的疗效<sup>[24]</sup>。2023年9月,该公司宣布已完成此试验156例患者入组,预计2024年第1季度获得临床试验数据。

### 2.2 他司美琼胶囊/口服混悬液

睡眠障碍是ASD患儿的常见伴随症状,发生率为50%~83%,是正常儿童的2~3倍<sup>[25]</sup>。与正常儿童相比,ASD患儿的睡眠时间短,效率低,夜间醒来次数多,严重影响患者及其家属的生活质量。褪黑素是松果体分泌的一种神经内分泌激素,通过作用于2种特异性受体(褪黑素受体1和褪黑素受体2)发挥其促进神经系统发育,调节生物节律和睡眠的作用。有研究表明,褪黑素在ASD患者中的分泌降低,外源性应用褪黑素可显著改善ASD患者的睡眠障碍<sup>[26-27]</sup>。EMA于2018年批准了全球首个治疗ASD睡眠障碍的褪黑素制剂——儿童褪黑素缓释迷你片(PedPRM)上市,用于2~18岁ASD患者及Smith-Magenis综合征患者的失眠治疗<sup>[28]</sup>。

他司美琼(Tasimelteon)为褪黑素受体激动剂,是



FDA批准的首个(也是唯一一个)用于非24 h睡眠-觉醒障碍的药物<sup>[29]</sup>。基于褪黑素与ASD睡眠障碍的相关性,Vanda制药公司于2022年启动了一项纳入100例2~65岁ASD患者的多中心、开放标签的Ⅲ期临床试验,研究他司美琼(胶囊及口服液)用于治疗ASD睡眠障碍的疗效与安全性。该试验主要研究终点为治疗期间的睡眠时间变化,次要终点为主观睡眠-觉醒参数,主观行为参数的改善及用药后的安全性和耐受性评价。该试验目前仍在进行中<sup>[30]</sup>。

### 3 同时治疗核心症状和共患症状的新药

#### 3.1 CM-AT粉剂

很多ASD患者表现为蛋白消化功能障碍,其可影响体内必需氨基酸的吸收。而必需氨基酸在与神经功能相关的某些基因表达中起重要作用,也是体内一些关键神经递质如5-羟色胺和多巴胺的前体物质<sup>[31]</sup>。CM-AT(Luminenz-AT)是Curemark公司利用其专利Encapsate技术平台开发的一种胰酶浓缩粉末制剂,口服,每天3次,每次900 mg,可增强ASD患者对蛋白质的消化,促进必需氨基酸的吸收,从而改善ASD的临床症状。2009年,Curemark公司在182例3~8岁ASD患儿中开展了CM-AT粉剂的首个Ⅲ期临床试验,观察CM-AT粉剂对ASD核心和非核心症状的疗效与安全性<sup>[32]</sup>。2011年该试验顶线数据显示,CM-AT粉剂可显著改善ASD患者的核心和非核心症状<sup>[33]</sup>。FDA据此给予了CM-AT粉剂的快速通道审评地位。2015年Curemark公司启动CM-AT粉剂的第2个Ⅲ期临床试验研究CM-AT粉剂对190例不同粪便糜蛋白酶水平ASD患儿的疗效<sup>[34]</sup>。2019年,该试验结果再次证实CM-AT粉剂相对于安慰剂可显著改善患者的核心和非核心症状<sup>[35]</sup>。该药是目前研发中针对ASD核心症状治疗进展最快的药物,并且同时对非核心症状也有效,已处于注册前申报阶段。

#### 3.2 ML-004片

ML-004是MapLight Therapeutics公司开发的一种选择性小分子5-羟色胺受体激动剂,在多个动物模型中表现出可改善ASD的社会交往障碍与易怒症状。2020年11月,该公司公布了ML-004片的Ⅰ期临床试验中期数据,显示该药无安全性担忧,不良事件轻微,所有受试者均可耐受。脑脊液药动学分析显示该药有良好的脑组织暴露水平,在耐受剂量范围内可达到有效的靶组织治疗药物浓度<sup>[36]</sup>。该公司目前正在美国、加拿大和澳大利亚同时开展推进一项拟纳入150例成年和青少年ASD患者的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验,以评价ML-004片治疗ASD患者的社会交往障碍及相关易怒症状的疗效<sup>[37]</sup>。

#### 3.3 大麻素系统相关药物

大麻素(Cannabinoids)是大麻植株中特有的含烷基和单萜基团的次生代谢物,主要包括四氢大麻酚(THC)、大麻酚(CBN)、大麻二酚(CBD)等。内源性大麻素(Endocannabinoids)是一类由机体自身产生的、与植物性大麻素空间结构相近的生物小分子,目前已知的包括花生四烯酸乙醇胺(AEA)、2-花生酰基甘油(2-AG)、N-棕榈酰乙醇胺(PEA)和油酰乙醇酰胺(OEA)。内源性大麻素与植物来源的大麻素有相似作用,通过与大麻素受体[包括1型大麻素受体(CB<sub>1</sub>)和2型大麻素受体(CB<sub>2</sub>)]结合进而发挥镇静、镇痛作用,以及抗炎、抗抑郁、抗肿瘤、神经保护等广泛的药理作用。内源性大麻素在体内主要通过单酰甘油酯酶(MAGL)或脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)进行水解,其中2-AG由MAGL水解,AEA,PEA,OEA均由FAAH水解。有多项研究发现,ASD患儿体内内源性大麻素系统功能降低<sup>[38-39]</sup>,并发现外源性应用大麻素或提升体内内源性大麻素水平均可改善ASD模型小鼠的症状<sup>[40-41]</sup>。因此,近年来主要开发了大麻素制剂或干预内源性大麻素代谢的药物,以治疗ASD的核心症状及共患症状。

大麻二酚口服溶液:大麻二酚(Cannabidiol)是从大麻植物中提取出的一种非精神类大麻素成分,不产生致幻作用,可透过血脑屏障,并能抑制神经冲动,促进谷氨酸、GABA、多巴胺等神经递质的传递<sup>[42]</sup>,具有抗惊厥、抗肿瘤、抗焦虑、抗炎、神经保护等多种药理作用<sup>[43]</sup>。GW制药公司开发的大麻二酚口服溶液(Epidiolex)已被FDA批准用于Lennox-Gastaut综合征(LGS)、Dravet综合征和结节性硬化症(TSC)相关的癫痫。Jazz公司于2021年启动了一项拟入组160例6~17岁的儿童和青少年ASD患者的随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验,给予患者大麻二酚口服溶液5 mg/kg(第1周)和10 mg/kg(剩余11周),每天口服2次,以ABC量表、VABS-Ⅲ量表、CGI量表评分为主要终点指标,评价治疗12周对ASD患者的疗效与安全性。目前该试验尚在进行中,预计将于2023年12月完成<sup>[44]</sup>。

JNJ-42165279片:其为美国强生公司的子公司Janssen制药公司研发的一款高效能可口服的FAAH酶抑制剂,其可通过特异性共价抑制FAAH酶,阻止内源性大麻素AEA,PEA,OEA的降解,从而发挥改善ASD的核心症状与伴随症状的作用。其对重组人FAAH酶和模型大鼠FAAH酶的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)值分别为70 nmol/L和313 nmol/L,且为高选择性抑制剂,给药后在模型大鼠体内表现出良好的药动学特征,并能显著升高大鼠脑内的AEA,PEA,OEA浓度<sup>[45]</sup>。Janssen制药公司在78例13~35岁的青少年和成人ASD患者中

进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心Ⅱ期临床试验,以孤独症行为调查表(ABI)中的核心区域评分、社会交往区域评分和重复/限制行为区域评分作为主要终点指标,评价了JNJ-42165279片以25 mg剂量每天给药2次治疗12周对ASD患者的症状改善作用及其安全性<sup>[46]</sup>。目前该试验仍处于Ⅱ期临床试验阶段。

#### 4 总结与展望

ASD作为一种严重危害儿童和青少年身心健康的神经发育障碍性疾病,由于其发病机制未完全阐明,至今全球仍无对其核心症状有效的治疗药物上市。目前已有多个新药在临床试验中显示了对ASD核心症状和/或共患症状的治疗潜力,但大多数药物仍处于早期临床概念验证阶段,仍待大样本的临床试验Ⅲ期进行有效性和安全性验证。CM-AT粉剂作为一种独特作用机制的新药,在已完成的2个Ⅲ期临床试验中显示了对ASD核心症状的治疗作用,很有可能成为全球首个上市的治疗ASD核心症状的药物,从而为ASD患者带来治疗新选择。

#### 参考文献

- [1] KIM Y, KADLASKAR G, KEEHN RM, et al. Measures of tonic and phasic activity of the locus coeruleus – norepinephrine system in children with autism spectrum disorder: An event – related potential and pupillometry study[J]. Autism Res, 2022, 15(12): 2250 – 2264.
- [2] MANDIC – MARAVIC V, GRUJICIC R, MILUTINOVIC L, et al. Dopamine in autism spectrum disorders – focus on D2 / D3 partial agonists and their possible use in treatment[J]. Front Psychiatry, 2022, 12: 787097.
- [3] ROTHMAN J, BARTKY EJ, HALAS FP. Effect of L1 – 79 on core symptoms of autism spectrum disorder: a case series[J]. Clin Ther, 2019, 41(10): 1972 – 1981.
- [4] ROTHMAN J. L1 – 79 and the Role of Catecholamines in Autism[EB / OL]. (2020 – 12 – 17)[2023 – 05 – 10]. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.95052>.
- [5] NOEL MS, KIM S, HARTLEY ML, et al. A randomized phase II study of SM – 88 plus methoxsalen, phenytoin, and sirolimus in patients with metastatic pancreatic cancer treated in the second line and beyond[J]. Cancer Med, 2022, 11(22): 4169 – 4181.
- [6] GARTRELL BA, ROACH 3RD M, RETTER A, et al. Phase II trial of SM – 88, a cancer metabolism based therapy, in non – metastatic biochemical recurrent prostate cancer [J]. Invest New Drugs, 2021, 39(2): 499 – 508.
- [7] NOMURA T. Interneuron dysfunction and inhibitory deficits in autism and fragile X syndrome[J]. Cells, 2021, 10(10): 2610 – 2623.
- [8] SHAKER E, AGAMI OE, SALAMAH A. Bumetanide, a Diuretic That Can Help Children with Autism Spectrum Disorder [EB / OL]. (2023 – 06 – 06)[2023 – 07 – 08]. <https://www.eurekaselect.com/article/130684>.
- [9] LEMONNIER E, VILLENEUVE N, SONIE S, et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(3): e1056.
- [10] DAI Y, ZHANG L, YU J, et al. Improved symptoms following bumetanide treatment in children aged 3 – 6 years with autism spectrum disorder: a randomized, double – blind, placebo – controlled trial[J]. Science Bulletin, 2021, 66(15): 1591 – 1598.
- [11] JENSEN K. Autism drug fails in late – stage trials, Servier says[EB / OL]. (2021 – 09 – 08)[2023 – 05 – 10]. <https://www.biopharmadive.com/news/servier-neurochlore-autism-phase-3-trial/606214/>.
- [12] DELHAYE S, BARDONI B. Role of phosphodiesterases in the pathophysiology of neurodevelopmental disorders[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(9): 4570 – 4582.
- [13] LYNN D. Pharmaceutical composition for the treatment of autism: EP3498297A1[P]. 2018 – 11 – 06.
- [14] Business Wire. Stalicia Completes Successful Phase 1b Trials for the First Precision Medicine in Autism Spectrum Disorder [EB / OL]. (2022 – 03 – 03)[2023 – 05 – 10]. <https://www.businesswire.com/news/home/20220324005694/en/>.
- [15] SIKICH L, KOLEVZON A, KING BH, et al. Intranasal oxytocin in children and adolescents with autism spectrum disorder[J]. N Engl J Med, 2021, 385(16): 1462 – 1473.
- [16] SCRITTA M, DOOLING SW, BUFFINGTON SA, et al. Mechanisms underlying microbial – mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder[J]. Neuron, 2019, 101(2): 246 – 259.
- [17] HENNEBERRY E, LAMY M, DOMINICK KC, et al. Decades of progress in the psychopharmacology of autism spectrum disorder[J]. J Autism Dev Disord, 2021, 51(12): 4370 – 4394.
- [18] SCHMITT LM, SMITH EG, PEDAPATI EV, et al. Results of a phase 1b study of SB – 121, an investigational probiotic formulation, a randomized controlled trial in participants with autism spectrum disorder[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 5192 – 5203.
- [19] BERMUDEZ – MARTIN P, BECKER JAJ, CAMELLO N, et al. The microbial metabolite p – Cresol induces autistic like behaviors in mice by remodeling the gut microbiota[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 157 – 179.
- [20] HSIAO EY, MCBRIDE SW, HSIEN S, et al. The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism[J]. Cell, 2013, 155(7): 1451 – 1463.
- [21] NEEDHAM BD, ADAME MD, SERENA G, et al. Plasma and fecal metabolite profiles in autism spectrum disorder[J]. Biol Psychiatry, 2021, 89(5): 451 – 462.
- [22] NEEDHAM BD, FUNABASHI M, ADAME MD, et al. A gut –

- derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice[J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 647 – 653.
- [23] CAMPBELL AS, NEEDHAM BD, MEYER CR, et al. Safety and target engagement of an oral small – molecule sequestrant in adolescents with autism spectrum disorder: an open – label phase 1b / 2a trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(3): 528 – 534.
- [24] Axial Therapeutics, Inc. AB – 2004 in treatment of irritability associated with autism spectrum disorder (ASD) [EB / OL]. (2023 – 05 – 30) [2023 – 06 – 01]. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04895215>.
- [25] SOUDERS MC, MASON TB, VALLADARES O, et al. Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders[J]. *Sleep*, 2009, 32(12): 1566 – 1578.
- [26] ROSSIGNOL DA, FRYE RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta – analysis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(9): 783 – 792.
- [27] LALANNE S, FOUGEROU – LEURENT C, ANDERSON GM, et al. Melatonin: from pharmacokinetics to clinical use in autism spectrum disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1490 – 1510.
- [28] SCHRODER CM, BANASCHEWSKI T, FUENTES J, et al. Pediatric prolonged – release melatonin for insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(18): 2445 – 2454.
- [29] NISHIMON S, NISHIMON M, NISHINO S. Tasimelteon for treating non – 24 – h sleep – wake rhythm disorder[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(9): 1065 – 1073.
- [30] Vanda Pharmaceuticals. Evaluating the effects of Tasimelteon in individuals with autism spectrum disorder (ASD) and sleep disturbances[EB / OL]. (2022 – 05 – 05) [2023 – 05 – 10]. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05361707>.
- [31] SANCTUARY MR, KAIN JN, ANGKUSTSIRI K, et al. Dietary Considerations in Autism Spectrum Disorders: The Potential Role of Protein Digestion and microbial Putrefaction in the Gut – Brain Axis[J]. *Front Nutr*, 2018, 5: 40.
- [32] Curemork LLC. A trial of CM – AT in children with autism (CM – AT) [EB / OL]. (2018 – 04 – 19) [2023 – 05 – 10]. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT00881452>.
- [33] Curemork LLC. Curemark LLC reports positive phase III results of CM – AT in children with autism [EB / OL]. (2011 – 12 – 07) [2023 – 05 – 10]. <https://www.biospace.com/article/releases/curemark-reports-positive-phase-iii-results-of-cm-at-in-children-with-autism/>.
- [34] Curemork LLC. A trial of CM – AT in children with autism with all levels of FCT (The Blum Study) [EB / OL]. (2023 – 05 – 24) [2023 – 05 – 30]. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02410902>.
- [35] Curemork LLC. Curemark presents preschool population data from phase 3 Blüm Autism Study [EB / OL]. (2019 – 05 – 06) [2023 – 05 – 10]. <https://curemark.com/2019/05/06/curemark-presents-preschool-population-data-phase-3-blum-autism-study/>.
- [36] MapLight Therapeutics. MapLight Therapeutics announces completion of dosing in phase 1 study of therapy for social deficit in autism spectrum disorder – MapLight (maplightrx.com) [EB / OL]. (2020 – 11 – 23) [2023 – 05 – 10]. <https://maplightrx.com/maplight-therapeutics-announces-completion-of-dosing-in-phase-1-study-of-therapy-for-social-deficit-in-autism-spectrum-disorder/>.
- [37] MapLight Therapeutics. ML – 004 in adolescents and adults with autism spectrum disorders (ASD) [EB / OL]. (2023 – 04 – 04) [2023 – 05 – 10]. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05081245>.
- [38] KARHSON DS, KRASINSKA KM, DALLAIRE JA, et al. Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder[J]. *Mol Autism*, 2018, 9(18): 1 – 6.
- [39] ARAN A, EYLON M, HAREL M, et al. Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder[J]. *Mol Autism*, 2019, 10(2): 1 – 11.
- [40] POLEG S, GOLUBCHIK P, OFFEN D, et al. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder [J]. *Prog Neuro psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 89: 90 – 96.
- [41] ZOU M, LIU Y, XIE S, et al. Alterations of the endocannabinoid system and its therapeutic potential in autism spectrum disorder[J]. *Open Biol*, 2021, 11(2): 200306.
- [42] KAPLAN J, STELLA N, CATTERALL W, et al. Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of dravesyndrome [J]. *Proc National Acad Sci USA*, 2017, 114(42): 11229 – 11234.
- [43] 王椿清, 张圆圆, 李倩, 等. 常见大麻素类化合物药理作用及其构效关系研究进展[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(12): 1388 – 1392.
- [44] Jazz Pharmaceuticals. Trial to investigate the safety and efficacy of cannabidiol oral solution (GWP42003 – P; CBD – OS) in children and adolescents with autism spectrum disorder [EB / OL]. (2023 – 05 – 01) [2023 – 05 – 10]. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04745026>.
- [45] KEITH JM, JONES WM, TICHENOR M, et al. Preclinical Characterization of the FAAH Inhibitor JNJ – 42165279 [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6(12): 1204 – 1208.
- [46] Janssen Research & Development, LLC. A study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of JNJ – 42165279 in adolescent and adult participants with autism spectrum disorder (Envision) [EB / OL]. (2022 – 12 – 08) [2023 – 05 – 10]. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03664232>.

(收稿日期: 2023 – 05 – 12; 修回日期: 2023 – 09 – 01)