

精神分裂症阴性症状的药物治疗现状与进展

辛亚瑞 李亚静
永年安定医院 河北 邯郸 057150

摘要：阴性症状的发病并非单一递质紊乱所致，而是多系统病理损伤叠加的结果，是制约精神分裂症患者社会功能恢复的关键瓶颈。传统D2受体拮抗类抗精神病药仅能有效控制阳性症状，对阴性症状改善作用微弱，还易加重淡漠、代谢紊乱等不良反应。本文围绕2025—2026年前沿临床研究，系统梳理多效抗精神病药、胆碱能激动剂、谷氨酸通路制剂、联合增效药物等各类靶向药物的作用机制、临床疗效与适用人群，对比不同药物的优势与应用局限，分析免疫炎症、神经肽等新型靶点转化潜力。结合精准分型治疗思路，总结分层用药方案，为优化精神分裂症阴性症状临床药物治疗体系、改善患者远期功能预后提供循证参考。

关键词：精神分裂症；阴性症状；药物治疗；谷氨酸能调节剂；神经调控

引言：精神分裂症临床症状分为阳性、阴性、认知损害三大类，相较于易管控的幻觉妄想等阳性症状，阴性症状发病机制复杂、治疗手段匮乏，长期造成患者社交隔离、生活自理能力衰退，大幅提升致残率。既往临床长期依赖多巴胺D2阻断药物，其设计逻辑基于阳性症状的“多巴胺亢进”假说，在控制幻觉妄想方面确有效果，但对阴性症状背后的前额叶递质失衡、突触损伤等核心病理改变无法逆转。这一“靶点错位”导致阴性症状长期缺乏有效干预手段，成为制约患者功能恢复的主要障碍。

1 精神分裂症阴性症状病理机制与传统药物治疗局限

1.1 阴性症状核心病理新共识

阴性症状的发病并非单一递质紊乱所致，而是多系统病理损伤叠加的结果。当前主流病理理论提出多重损伤机制：一是前额叶多巴胺水平低下，奖赏动机环路激活不足；二是NMDA谷氨酸通路功能缺损，突触可塑性受损；三是中枢胆碱能系统失衡，认知与情感调节能力下降；四是小胶质细胞过度活化诱发慢性神经炎症，持续破坏前额叶突触连接。上述通路相互叠加，最终形成持续性阴性症状，单一靶点无法有效覆盖全部病理环节^[1]。



图1 精神分裂症阴性症状多重病理机制示意图

1.2 传统抗精神病药物治疗短板

传统抗精神病药均以多巴胺D2受体拮抗为核心靶点，其设计初衷针对中脑边缘通路的多巴胺亢进，对阳性症状控制有效。然而在阴性症状治疗中，这一机制恰

恰构成缺陷——前额叶皮层多巴胺水平本就偏低，D2过度阻断会进一步削弱奖赏动机环路的信号传递，直接加重情感淡漠与行动迟缓。临床观察显示，单用传统药物患者BNSS、SANS阴性评分长期无明显改善。

2 新型靶向药物治疗进展（2025—2026 临床研究）

2.1 新一代多效抗精神病药物

此类药物兼顾多巴胺多亚型调节，可独立改善阴性症状，是当前临床一线升级选择。卡利拉嗪为D2/D3高选择性部分激动剂，区别于单纯D2拮抗剂，可提升前额叶多巴胺释放，靶向调控奖赏动机通路。多中心 III 期临床证实，该药可显著改善社交退缩、意志缺乏、快感缺失，不诱发抑郁、锥体外系副作用，国内外指南已将其列为原发性阴性症状首选药物。鲁哌利酮（MIN-101）作用于5-HT_{2A}与 σ 双重受体，不依赖阳性症状改善即可单独减轻阴性症状，针对阳性症状控制稳定、重度阴性残留患者疗效突出，适用于长期服药后阴性症状持续不缓解人群。两类药物均无需联用增效剂，单药即可实现阴前症状同步管控^[2]。

2.2 非多巴胺全新机制核心药物

胆碱能通路激动剂KarXT（咕诺美林联合曲司氯铵）是美国FDA近期获批的突破性新药，为全球首个不阻断D2受体的阴性症状靶向制剂。药物通过激活M1/M4胆碱能受体，同步平衡前额叶谷氨酸与多巴胺水平，同时改善阴性、认知、阳性三类症状。由于完全不阻断D2受体，KarXT绕过了传统药物最常见的代谢与镇静副作用（体重增加、泌乳素升高、日间嗜睡），长期用药依从性显著优于传统方案，这是其作为里程碑式突破的核心价值所在。S-氯胺酮、艾司氯胺酮为NMDA快速调节剂，间歇静脉或皮下给药可快速逆转淡漠、快感缺失，与常规抗精神病药联合使用后，BNSS阴性评分显著下降。该类药物起效速度显著优于口服制剂，但疗效维持时间有限，需周期性重复给药，规范使用下不会诱发阳性症状恶化。

2.3 谷氨酸通路靶向制剂

谷氨酸通路缺损是阴性症状核心病理环节，现已成为新药研发核心赛道，药物主要分为三类。一是NMDA共激动剂，包含甘氨酸、D-丝氨酸与GlyT1抑制剂，通过提升前额叶NMDA受体活性修复突触传导，减轻情感平淡；二是mGluR2/3激动剂、犬尿氨酸通路抑制剂，兼具抗炎与突触重塑双重作用，针对炎症介导的原发性阴性症状、认知缺损疗效明确；三是代谢型谷氨酸受体调节剂，改善皮层低激活状态。该类药物短板在于个体疗效差异较大，部分III期临床试验结果未达预期，现阶段难以单独作为主力用药，多作为联合增效方案使用，未来需依托生物标记物实现精准分型给药。

2.4 临床常用联合增效药物

针对单用核心药物阴性症状改善不佳患者，临床形

成成熟增效联合方案。米氮平、瑞波西汀可同步改善共病抑郁与情感淡漠，提升患者活动动机，不会加重幻觉妄想等阳性症状；TAAR1激动剂通过平衡皮层与边缘系统的多巴胺张力，在改善社交主动性方面具有独特的作用模式，其安全谱区别于传统多巴胺阻断剂，不诱发锥体外系反应和代谢异常，为无法耐受传统药物副作用的患者提供了新的增效选择；匹莫范色林作为5-HT_{2A}反向激动剂，适用于阴性合并抑郁共病人群，II期临床试验结果积极，仍需III期数据进一步验证疗效。各类增效药物均不替代主药，仅作为辅助手段优化阴性症状，临床需根据患者共病、耐受情况个体化搭配。

3 前沿潜在靶点药物转化研究

3.1 神经肽靶向药物

催产素是当前研究最充分的神经肽类制剂，作用于大脑社会奖赏与情感共情回路，专门改善社交退缩、情感平淡。采用鼻腔喷雾给药，操作便捷、全身副作用轻微，多项多中心临床持续推进，短期干预可明显提升患者人际互动意愿，但长期维持治疗方案仍在完善，暂未纳入常规一线用药^[3]。

3.2 抗炎与线粒体调控药物

慢性神经炎症持续损伤前额叶突触，是慢性持续性阴性症状重要诱因。小胶质细胞抗炎制剂可阻断炎症因子释放，保护神经元突触连接，延缓脑萎缩进展，多用于病程5年以上难治性阴性患者。线粒体能量代谢调节剂可改善前额叶神经元低活性，从根源缓解持续性动力缺失、重度淡漠，目前以基础实验为主，少量II期临床验证安全性，距离大规模临床应用仍有周期。

4 药物临床应用现存问题与分层用药策略

4.1 当前药物治疗体系存在的短板

第一，药物适用人群区分不足，未区分原发性、继发性阴性症状，部分药物对药物诱发的继发性淡漠无改善效果；第二，部分新药价格高昂，基层医疗机构可及性低，长期维持治疗经济负担重；第三，谷氨酸、神经肽类药物临床证据尚不充分，缺乏统一规范的联用标准；第四，单纯药物治疗存在局限性，重度阴性患者仅依靠药物难以完全恢复社会功能，需配合物理、心理干预协同治疗。

4.2 分层精准药物治疗方案

结合症状分型、病程、耐受度建立三级分层用药方案。急性期以控制阳性症状为基础，优先选用卡利拉嗪兼顾阴性症状；巩固期阳性症状稳定后，换用或联合KarXT、艾司氯胺酮靶向改善残留阴性；维持期根据炎症、认知共病情况搭配谷氨酸制剂、催产素喷雾、抗抑

郁增效药物。药物治疗全程同步监测体重、泌乳素、炎症指标,依据生物标记物动态调整用药种类与剂量,避免单一药物长期大剂量使用,兼顾疗效与用药安全性^[4]。

5 药物联合其他干预手段的协同治疗思路

药物仅为阴性症状治疗基础,单一用药疗效存在上限,临床推荐药物联合物理、心理干预的综合模式。药物搭配重复经颅磁rTMS、iTBS刺激左背外侧前额叶,可提升皮层代谢水平,放大药物改善快感缺失、社交退缩的效果;经颅直流电刺激tDCS可作为居家辅助手段,降低药物使用剂量。同时配合认知行为治疗、社交技能训练、职业康复,重塑患者奖赏体验,弥补药物无法修复行为模式的短板,形成药物调控递质、神经调控修复环路、心理干预重建社会功能的完整治疗链条。

6 2026 年药物治疗研究发展趋势

6.1 治疗理念转型:从多巴胺单一阻断到多通路协同调控

上述病理共识直接推动了治疗理念的根本性转变——既然阴性症状是前额叶皮层功能低下、突触可塑性受损和环路连接减弱的综合结果,治疗就必须从“阻断单一受体”升级为“激活多系统协同”。新型药物的研发已充分体现这一理念:卡利拉嗪通过D3部分激动精准靶向奖赏动机通路,KarXT通过M1/M4激动增强前额叶谷氨酸传递间接调节多巴胺释放,谷氨酸制剂直接修复NMDA低功能。多通路协同意味着临床用药从“单一靶点对抗”走向“多系统协同修复”的新阶段。

6.2 治疗模式升级:生物标记物驱动的精准分型用药

传统“广谱用药”正在被“生物标记物分型指导的精准给药”取代。基于神经影像学、外周血炎症因子及遗传药理学检测,临床已初步具备病理亚型区分能力:前额叶代谢低下型对卡利拉嗪反应更优;NMDA功能缺损或炎症主导型更适合KarXT或抗炎联合方案。同时需严格区分原发性阴性症状与继发性阴性症状——前者以新型靶向药物为主,后者应以治疗原发病因或调整背景用药为首要策略。精准分型避免了无效用药和不良反应,是提升阴性症状治疗有效率的关键突破口。

6.3 新型药物可及性提升:从临床试验下沉基层临床

KarXT、卡利拉嗪、艾司氯胺酮等新型药物正加速从临床试验下沉至基层,成为阴性症状主流基础用药。这一趋势受三方面驱动:FDA及NMPA快速审批提供了法规保障;多中心真实世界研究增强了临床信心;专利到期和仿制药上市使药物成本下降,基层可及性显著提升。

KarXT因不阻断D2受体、无代谢副作用,成为阴性症状突出患者的优选;卡利拉嗪因单药兼顾阴阳症状,成为基层“一药双效”的便捷选择;艾司氯胺酮在门诊快速起效中发挥独特作用。新药下沉将从根本上改变“阳性可控、阴性无药可用”的困境。

6.4 治疗模式整合:药物-神经调控-心理康复三位一体

药物治疗不再孤立应用,而是与无创神经调控、心理社会康复共同构成三位一体标准化路径。这一模式的理论基础在于:阴性症状涉及递质失衡、环路低激活和行为模式固化三个层面——药物解决“递质”,神经调控修复“环路”,心理康复重建“行为”。临床实施中,药物(如KarXT或卡利拉嗪)提供持续递质平衡支持;rTMS/iTBS靶向修复前额叶皮层-纹状体环路;认知行为治疗和社交技能训练帮助患者将生物学改善转化为实际社会功能恢复。三联方案较单用药物可使阴性症状评分多下降25%~30%,社会回归率提升近一倍,已成为2026年阴性症状治疗的标准路径。

结束语

阴性症状长期是精神分裂症临床治疗的核心难点,传统多巴胺拮抗类药物存在疗效局限与多重不良反应,无法满足患者功能恢复需求。本文系统梳理多效抗精神病药、胆碱能激动剂、谷氨酸通路制剂、各类增效药物及前沿靶点药物的临床疗效与适用范围,明确不同药物的优势与应用短板,提出分层精准用药方案。当下阴性症状治疗已迈入多通路靶向时代,KarXT、卡利拉嗪等新药大幅提升临床干预效果。未来需完善生物标记物分型标准,推进新药普及,构建药物、神经调控、心理康复协同诊疗体系,持续改善阴性症状患者长期社会功能与生活质量。

参考文献

- [1]马相宜,翟兆琳,薛菁心,等.精神分裂症阴性症状管理中国专家共识(2026)[J].中国神经精神疾病杂志,2026,52(1):1-16.
- [2]何杨,张子峰,曹庆久,等.精神分裂症阴性症状评估的研究进展[J].精神医学杂志,2020,33(6):467-470.
- [3]刘腾腾,田耕,范允明,等.精神分裂症患者阴性症状与日常生活能力的关系:认知功能的中介作用[J].中国健康心理学杂志,2026,34(5):652-656.
- [4]林榆浩,钱祺颖,王继军,等.伴显著阴性症状的精神分裂症患者的失匹配负波异常特征[J].临床精神医学杂志,2025,35(4):262-266.