

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study伊曲康唑对 ADC189 及其代谢产物
ADC189 – I07 药代动力学影响的研究Research on the effects of itraconazole on the pharmacokinetics of ADC189 and its
metabolite ADC189 – I07陈 宁^{1,2}, 周锦梅^{1,2}, 彭 郁^{1,2},
周道磊^{1,2}, 娄雪梅^{1,2}, 吕玉洁^{1,2},
周 煥^{1,2}(1. 蚌埠医科大学 第一附属医院 临床试验研究
中心, 安徽 蚌埠 233000; 2. 创新药物药学研究
与临床评价安徽省联合共建学科重点实验室, 安
徽 蚌埠 233000)CHEN Ning^{1,2}, ZHOU Jin – mei^{1,2},
PENG Yu^{1,2}, ZHOU Dao – lei^{1,2},
LOU Xue – mei^{1,2}, LÜ Yu – jie^{1,2},
ZHOU Huan^{1,2}(1. Clinical Trial Research Center, The
First Affiliated Hospital of Bengbu
Medical University, Bengbu 233000,
Anhui Province, China; 2. Anhui
Provincial Joint Key Laboratory for
Pharmaceutical Research and Clinical
Evaluation of Innovative Drugs, Bengbu
233000, Anhui Province, China)基金项目: 安徽省高等学校科学研究基金资助
项目 (NO 2023AH040290); 蚌埠医科
大学 龙湖英才基金资助项目
(LH250101002)作者简介: 陈宁 (2000 –), 女, 研究员, 主要从事
临床试验相关研究和工作

通信作者: 周煥, 教授, 博士生导师

Tel: (0552) 3086943

E – mail: zhouhuan@bbmc.edu.cn

摘要:目的 评价伊曲康唑胶囊对中国健康受试者单次口服 ADC189 及代谢
产物 ADC189 – I07 药代动力学影响, 并评估 2 药联用安全性。方法 本研究选
用单中心、开放、非随机、两周期、固定序列试验设计, 伊曲康唑作为细胞色素
P450 3A4 酶 (CYP3A4)、P – 糖蛋白 (P – gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 抑制剂,
分析多次给予伊曲康唑胶囊对 ADC189 及其主要代谢产物 ADC189 – I07 药代动
力学特征影响。结果 ADC189 联合伊曲康唑给药后, 与单独用药比较血浆中
活性代谢产物 ADC189 – I07 的达峰浓度 ($C_{\max}$) 在统计学上差异无统计学意义,
几何均值比值为 106.64%, 90% 置信区间为 84.12% ~ 135.16%; 血药浓度 – 时
间曲线下面积 (AUC_{0-1}) 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别增加约 42.00% 和 47.00%, 几何均值比
值及 90% 置信区间分别为 142.48% (120.84% ~ 167.98%) 和
147.25% (123.95% ~ 174.91%), 3 者的 90% CI 未完全落在 80.00% ~ 125.00%
无效应边界内。单独服用和联合给药后 ADC189 – I07 的中位达峰时间 ($t_{\max}$) 分
别为 4.00 (3.00 ~ 4.00) 和 4.00 (3.00 ~ 12.00) h, 非参数检验显示, $t_{\max}$ 在统计
学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验期间不良事件 (AEs) 均为 1 级或 2 级,
可以自行恢复, 安全风险可控。结论 在临床使用 ADC189 片与 CYP3A4 强抑制
剂时, 合用时无需调整剂量。

关键词: 伊曲康唑胶囊; ADC189; ADC189 – I07; 药代动力学

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.01.017

中图分类号: R969.1 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821 (2026) 01-0107-05

Abstract: Objective To evaluate the effects of itraconazole capsules
on the pharmacokinetics of a single oral dose of ADC189 and its
metabolite ADC189 – I07 in Chinese healthy subjects, and to assess the
safety of their co – administration. **Methods** This was a single – center,
open – label, non – randomized, two – period, fixed – sequence trial,
using itraconazole as an inhibitor of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4),
P – glycoprotein (P – gp) and breast cancer resistance protein (BCRP).
Analyze the impact of repeated administration of itraconazole capsules on
the pharmacokinetic characteristics of ADC189 and its major metabolite
ADC189 – I07. **Results** After co – administration of ADC189 with
itraconazole, there was no difference in the maximum plasma
concentration ($C_{\max}$) of the active metabolite ADC189 – I07 in plasma
compares with ADC189 alone; the geometric mean ratio was 106.64%,
with a 90% confidence interval (CI) of 84.12% – 135.16%. The area
under the curve (AUC_{0-1}) and $AUC_{0-\infty}$ increased by approximately

42.00% and 47.00%, respectively, with geometric mean ratios and 90% confidence intervals of 142.48% (120.84% – 167.98%) and 147.25% (123.95% – 174.91%), respectively. The 90% CIs for all three parameters did not fall entirely within the no-effect boundary of 80.00% – 125.00%. The median time to peak drug concentration ($t_{\max}$) of ADC189-I07 was 4.00 (3.00 – 4.00) after administration alone and 4.00 (3.00 – 12.00) h after co-administration; non-parametric tests showed no statistically significant difference in $t_{\max}$ ($P > 0.05$). All adverse events (AEs) during the trial were grade 1 or 2, resolved spontaneously, and the safety risk was controllable.

Conclusion When ADC189 tablets are used clinically with a strong CYP3A4 inhibitor, no dosage adjustment is required for concomitant use.

Key words: itraconazole capsule; ADC189; ADC189-I07; pharmacokinetic

流行性感冒是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,传染性强、发病率高,易引发暴发流行^[1-2]。世界卫生组织(The World Health Organization, WHO)估算,全球每年约有300~500万重症病例和29~65万呼吸道疾病相关死亡^[3]。我国流感负担显著,2021年全国报告发病66.8万例,死亡4人^[4];2023年报告发病1278万例,死亡70人,发病率和死亡率分别升至906.6/10万和0.005/10万^[5]。药物在流感的预防和治疗中不可或缺。尽管流感疫苗是预防的最佳方法,但流感病毒易感染体质弱的群体并引起并发症,因此抗病毒药物在流感初期预防和中后期治疗中仍很重要^[6]。目前,国内流感抗病毒药物以M2离子通道抑制剂和神经氨酸酶抑制剂为主。M2离子通道抑制剂如金刚烷胺和金刚乙胺,仅对甲型流感有效,且药物不良反应较多^[7-8]。神经氨酸酶抑制剂如奥司他韦等,因耐药证据不足、住院获益不明确,2017年WHO不推荐预防性使用,并限制其用于重症流感患者^[9-10]。因此,开发新型作用机制的抗流感病毒药物迫在眉睫。ADC189是由嘉兴安帝康生物科技有限公司开发的一类新药,靶向流感病毒的聚合酶酸性蛋白(polymerase acidic protein, PA)亚基,体内外均表现出优异的抗病毒效果,现拟在中国申请临床试验,用于甲型和乙型流感的治疗。本研究旨在探索CYP3A4强抑制剂(伊曲康唑)在中国健康受试者中对单次口服ADC189及其代谢产物ADC189-I07药代动力学的影响,以期为ADC189的临床使用提供参考。

材料、对象与方法

1 研究对象

本方案实施前已于美国国立卫生研究院(<http://ClinicalTrials.gov>)完成了备案(备案号为NCT06589635),同时获得蚌埠医科大学第一附属医院临床研究伦理委员会的批准,伦理批号为(2024)

164号。所有受试者均签署知情同意书。

纳入标准 入选者须为18~55岁、体质指数(bodymass index, BMI)为19~26 kg·m⁻²、体重达标且筛查完全健康的志愿受试者,自愿签署知情同意并承诺试验期间及末次给药后6个月严格非药物避孕。

排除标准 3个月内参加过其他试验者、4周内手术、献血/失血超标、药物/毒品/烟酒/特殊饮食/剧烈运动史者、任何系统性疾病或胃肠道病变、肝药酶影响用药、疫苗接种、妊娠/哺乳、采血困难及无法遵规者。

2 药品、试剂与仪器

ADC189片,规格:每片45 mg,批号:FP276911-P23001,上海合全医药有限公司负责生产和提供;伊曲康唑胶囊,规格:每粒0.1g,批号:PCJ6982/PCJ719,批准文号:国药准字H20020367,西安杨森制药有限公司生产。

3 分组、给药方法与血样采集

研究用单中心、开放、非随机、两周期、固定序列试验设计。第1周期:D1空腹状态下单次口服ADC189片45.00 mg,240.00 mL水送服;第2周期:清洗21 d后,D22餐后立即口服伊曲康唑胶囊0.2 g *bid*,给药间隔(12.00 ± 0.50) h,240.00 mL水送服;D23~D25早上餐后立即口服伊曲康唑胶囊0.20 g *qd*,240.00 mL水送服;D26空腹状态下单次口服ADC189片45.00 mg + 伊曲康唑胶囊0.20 g,240.00 mL水送服;D27~D39早上餐后立即口服伊曲康唑胶囊0.20 g *qd*,240.00 mL水送服。

所有受试者用采血针或留置针进行血样采集。给药前在受试者上肢静脉处安放留置针,用生理盐水作封管液,留置针封管后每次采血前抽约1.00 mL弃去。所有受试者于D1、D26给药前0 h(给药前1.00 h内)及给药后0.50、1.00、2.00、3.00、4.00、5.00、6.00、8.00、12.00、24.00、48.00、72.00、120.00、168.00、240.00和336.00 h采血,共34个采血点,每次采集全血约4.00 mL至含氟化钠/草酸钾抗凝采血

管中,轻柔颠倒 5~8 次混匀,于冰浴条件下竖直放置,用于 ADC189/ADC189-I07 血药浓度检测。

4 检测方法

色谱条件 A 相:含 0.50% 甲酸和 10.00 mM 甲酸铵的水溶液, B 相:含 0.10% 甲酸的乙腈溶液。进样量 5.00 μL ,流速:0.65 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, ACQUITY UPLC[®] BEH (2.10 mm $\times$ 50.00 mm, 1.70 μm),柱温 45 $^{\circ}\text{C}$ 。

质谱条件 (+) 电喷雾离子源 (electron spray ionization, ESI), 扫描模式为多反应监测模式 (multiple reaction monitoring, MRM)。定量分析离子对: m/z 573.1 $\rightarrow m/z$ 248.1 (ADC189) 和 m/z 577.1 $\rightarrow m/z$ 252.1 (ADC189-D5); m/z 485.1 $\rightarrow m/z$ 248.1 (ADC189-I07) 和 m/z 489.2 $\rightarrow m/z$ 252.2 (ADC189-I07-D5)。

样本处理 样品涡旋混合均匀,移取血浆样品 50 μL (双空白样品和零样品加入空白血浆 50 μL) 至 96 孔板中,加入 IS-C 50 μL [双空白样品加入的乙腈/水 (1:1, v/v) 溶液 50 μL], 涡旋混合 2 min 后,给每个样品加入乙腈 300 μL ,涡旋混合 10 min,样品以 4 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、在 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下离心 10 min。取上清液加入至另一新的加有含 0.10% 甲酸的水/乙腈 (8:2, v/v) 溶液 130 μL 的 96 孔板中,涡旋混合 5 min,以 4 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、在 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下离心 10 min,放置于自动进样器或 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内待分析。

5 统计学处理

药代动力学分析用 Phoenix WinNonlin 8.3 软件,其他分析用 SAS 9.4 软件分析。试验结果主要用描述性统计分析。定量指标列出均数、标准差、中位数、最大值、最小值,计数资料和等级资料列出频数、百分比及 95% 可信区间。

结 果

1 人口学特征

本研究筛选 59 例健康受试者,入选 16 例,其中男性 12 例,女性 4 例。16 例受试者均为汉族;年龄为 (33.70 $\pm$ 8.30) 岁,体重为 (62.60 $\pm$ 9.60) kg,身高为 (166.10 $\pm$ 9.50) cm;体质指数为 (22.60 $\pm$ 1.90) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

2 药代动力学

本试验共 16 例健康受试者接受给药,按方案要求完成试验。同时测定了 ADC189 及其代谢物 ADC189-I07 的血药浓度。然而,由于 ADC189 在体内经历快速且广泛的系统代谢,其原形药物的血药浓度在所有采样点均低于定量下限 (lower limit of quan-

tification, LLOQ) 或处于极低水平,导致无法计算其可靠的药代动力学参数。因此,后续分析主要聚焦于其主要活性代谢物 ADC189-I07。试验结果与 ADC189 其他临床研究中药代动力学研究结果一致^[11]。

ADC189 单独服用和联合伊曲康唑给药后血浆中 ADC189-I07 的平均药时曲线,见图 1。由图可知,ADC189 联合伊曲康唑给药后,活性代谢产物 ADC189-I07 的消除相明显减慢,吸收相未见明显变化。

3 药代动力学参数

ADC189 单独服用后,血浆中 ADC189-I07 的 C_{max} 为 (69.01 $\pm$ 27.29) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, t_{max} 为 4.00 (3.00~4.00) h, AUC_{0-t} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (3 398.66 $\pm$ 845.39) 和 (3 692.83 $\pm$ 931.47) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}$ 为 (98.69 $\pm$ 24.63) h,清除率 (CL/F) 为 (13.10 $\pm$ 3.98) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$,表观分布容积 (V_z/F) 为 (1 825.47 $\pm$ 530.47) L,平均滞留时间为 (82.00 $\pm$ 11.38) h,见表 1。

ADC189 联合伊曲康唑给药后血浆中 ADC189-I07 的 C_{max} 为 (70.47 $\pm$ 21.99) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, t_{max} 为 4.00 (3.00~12.00) h, AUC_{0-t} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (4 838.59 $\pm$ 1 160.59) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (5 450.24 $\pm$ 1 373.30) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}$ 为 (122.25 $\pm$ 19.00) h, CL/F 为 (8.97 $\pm$ 3.26) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$, V_z/F 为 (1 526.49 $\pm$ 343.89) L,平均滞留时间为 (90.41 $\pm$ 10.17) h,见表 1。

4 药物相互作用分析结果

在本研究中,ADC189 的血药浓度数据不足以支持计算药代动力学参数。因此,ADC189 的药物相互作用分析及 t_{max} 的非参数检验结果不具有参考意义。

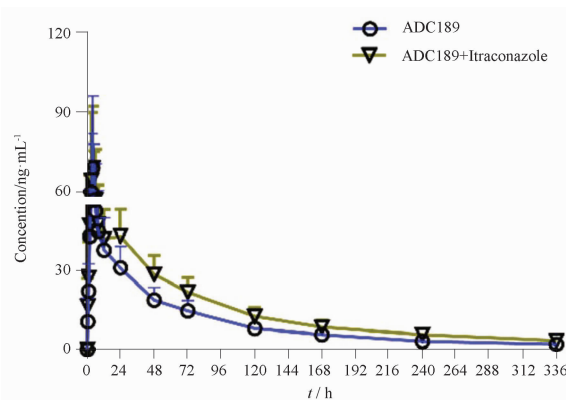


图 1 ADC189 联合伊曲康唑和 ADC189 单药后 ADC189-I07 平均血浆浓度 (c) - 时间 (t) 曲线图

Figure 1 Mean plasma concentration-time profile of ADC189-I07 following administration of ADC189 in combination with itraconazole and ADC189 alone

ADC189 联合伊曲康唑给药后,相较于 ADC189 单独服用,血浆中活性代谢产物 ADC189-I07 的 $C_{\max}$ 在统计学上差异无统计学意义,几何均值比值为 106.64%,90% 置信区间为 (84.12%, 135.16%); AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别增加约 42.00% 和 47.00%,几何均值比值及其 90% 置信区间分别为 142.48% (120.84%, 167.98%) 和 147.25% (123.95%, 174.91%),3 者的 90% CI 未完全落在最保守的 80.00% ~ 125.00% 无效应边界范围内,见表 2。

$t_{\max}$ 非参数检验显示,ADC189 单独服用和联合伊曲康唑给药后,血浆中 ADC189-I07 的 $t_{\max}$ 分别为 4.00 (3.00,4.00) 和 4.00 (3.00,12.00) h,对 2 组受试者血浆中 ADC189-I07 的 $t_{\max}$ 进行非参数检验,结果表明,2 组受试者的 $t_{\max}$ 在统计学上差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

5 安全性评价

安全性评价表明,ADC189 单独服用或联合伊曲康唑给药后的不良事件发生率均为 25.00% (4 例/16 例),药物不良反应发生率分别为 18.75% (3 例/16 例) 和 12.50% (2 例/16 例),试验期间无严重不良事件和严重药物不良反应;无导致脱落不良事件和

药物不良反应。ADC189 单独服用后最常见的不良事件(adverse effect,AE) (发生率 > 10.00%) 为肌酐酰升高 18.75% (3 例/16 例);ADC189 联合伊曲康唑给药后最常见的 AE (发生率 > 10.00%) 为纤维蛋白原降低 12.50% (2 例/16 例)。试验期间发生的 AE 严重程度均为 1 级或 2 级,所有 AE 在无干预的情况下均能自行恢复,其安全风险可控,见表 3。因此,ADC189 联合伊曲康唑给药后耐受性良好,安全风险可控。

表 1 ADC189-I07 药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Pharmacokinetic parameters for ADC189-I07($\bar{x} \pm s$)

Parameters	Mean(% CV)	
	ADC189 (n = 16)	ADC189 + Itraconazole (n = 16)
$t_{\max}$ (h) *	4.00 (3.00 - 4.00)	4.00 (3.00 - 12.00)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	69.01 ± 27.29	70.47 ± 21.99
AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	3 398.66 ± 845.39	4 838.59 ± 1 160.59
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	3 692.83 ± 931.46	5 450.24 ± 1 373.30
$t_{1/2}$ (h)	98.69 ± 24.63	122.25 ± 19.00
λ_z (1/h)	$0.74 \times 10^{-2} \pm 0.15 \times 10^{-2}$	$0.58 \times 10^{-2} \pm 0.10 \times 10^{-2}$
V_z/F (L)	1 825.47 ± 530.48	1 526.49 ± 343.89
CL/F (L/h)	13.10 ± 3.98	8.97 ± 3.26
MRT (h)	82.00 ± 11.38	90.41 ± 10.18

* : Median (min - max).

表 2 主要药代动力学参数的药物相互作用分析(ADC189-I07)
Table 2 Drug interaction analysis of primary pharmacokinetic parameters (ADC189-I07)

Parameters	n	ADC189 + interaction	ADC189	Geometric mean ratio (%)	90% CI for geometric mean ratio
		geometric mean	geometric mean		
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	16	67.35	63.16	106.64	84.12 - 135.16
AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	16	4 686.19	3 289.07	142.48	120.84 - 167.98
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	16	5 256.24	3 569.66	147.25	123.95 - 174.91

表 3 不良事件总结

Table 3 Summary of adverse events

Item	ADC189 (n = 16)			ADC189 + Itraconazole (n = 16)			All (n = 16)		
	Instances	Subjects	Incidence rate (%)	Instances	Subjects	Incidence rate (%)	Instances	Subjects	Incidence rate (%)
Adverse events	6.00	4.00	25.00	4.00	4.00	25.00	10.00	8.00	50.00
Adverse reactions	4.00	3.00	18.75	2.00	2.00	12.50	6.00	5.00	31.25
Serious adverse events	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious adverse reactions	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse events leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse reactions leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Total number of subjects in the safety analysis set for each group; Instances: Actual count of adverse-event occurrences; Subjects: For each preferred term a subject is counted only once, regardless of how many times the event occurs; Incidence rate: Percentage calculated as (number of subjects reporting the event)/(total number of subjects in the group) × 100%.

讨 论

流感病毒的核糖核酸(ribonucleic acid,RNA)依

赖性 RNA 聚合酶已成为一个极具潜力的药物靶点。它由 3 个亚基组成,分别是 PB1、PB2 和 PA^[12]。巴洛沙韦马博西林是一种选择性 PA 抑制剂的小分子前

药,是目前美国、欧洲和中国唯一获批的口服聚合酶抑制剂^[13]。然而,其应用并非毫无问题,因为存在一些局限性和分配不均的情况。因此,对于流感感染,还需要更多的药物选择。而 ADC189 是巴洛沙韦莫司盐的氯化形式,也是一种帽依赖性内切核酸酶抑制剂。它会迅速转化为活性代谢产物,即 ADC189-I07,这种物质会直接与 PA 亚基中的二价金属离子结合,从而抑制 CEN 活性,并最终抑制病毒 RNA 转录^[14]。本研究参考国家药监局(National Medical Products Administration, NMPA)的《药物相互作用研究技术指导原则》(试行)等指南及相关法规的要求^[15],在临床研究过程中评价 ADC189 片与伊曲康唑胶囊相互作用后对药物的药代动力学的影响,为患者的联合用药提供科学依据。

本研究未能获得 ADC189 原形药的血药浓度参数,这与该化合物在临床前研究中观察到的快速代谢特性一致。这种快速转化为活性代谢物 ADC189-I07 的特性,可能与其作为前体药物的设计初衷相符,旨在优化其药代动力学特征。类似现象在其它前药(例如:玛巴洛沙韦)中也有报道^[16]。ADC189-I07 主要经细胞色素 P450 3A4 (cytochrome P450 3A4, CYP 3A4) 代谢,且可能为 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 底物;而伊曲康唑作为 CYP3A4、P-gp 和 乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP) 的多重抑制剂,通过抑制 CYP3A4 介导的代谢清除并可能减少 P-gp 外排,导致 ADC189-I07 的 AUC 增加约 42.00%~47.00%、 $t_{1/2}$ 延长(98.70 h vs. 122.30 h)及清除率降低(13.10 L·h⁻¹ vs. 8.97 L·h⁻¹);由于其吸收过程受影响较小,故 C_{max} 未见显著改变。此相互作用模式与同类药物玛巴洛沙韦的研究一致,且结合 ADC189 自身宽安全窗及本研究安全性数据,该暴露量的增加被视为无临床意义,支持临床合用时无需调整剂量。同时,一项已发表的同类靶点药物(ACT-1004-1239)研究提供了关键实证,其活性代谢物与伊曲康唑联用后 AUC 大幅增加约 2.90 倍,但基于宽裕的安全窗,监管机构最终批准其无需调整剂量,此先例强有力地支持了 ADC189 的结论^[17]。

综上所述,在临床使用 ADC189 片与 CYP3A4 强抑制剂(如伊曲康唑等)合用时无需调整剂量。

参考文献:

- [1] 流行性感冒诊疗方案(2025 年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2025, 23(7): 581—583, 589.
- [2] 流行性感冒诊疗方案(2025 年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2025, 23(6): 484—485.
- [3] 吴振, 李保祺, 李银岚, 等. 全球流感病毒流行规律及影响因素分析—基于世界卫生组织 2009—2022 年统计数据[J]. 口岸卫生控制, 2023, 28(6): 16—19.
- [4] 2025 年 5 月全国法定传染病疫情概况[J]. 中国病毒病杂志, 2025, 15(5): 508.
- [5] QU H, GUO Y, GUO X, *et al.* Predicting influenza in China from October 1, 2023, to February 5, 2024: A transmission dynamics model based on population migration [J]. *Infect Dis Model*, 2025, 10(1): 139—149.
- [6] 中国流感疫苗预防接种技术指南(2023—2024) [J]. 中国病毒病杂志, 2024, 14(1): 1—19.
- [7] MTAMBO S E, AMOAKO D G, SOMBORO A M, *et al.* Influenza viruses: Harnessing the crucial role of the M2 ion-channel and neuraminidase toward inhibitor design [J]. *Molecules*, 2021, 26(4): 880.
- [8] KUMAR G, SAKHARAM A K. Tackling influenza A virus by M2 ion channel blockers: Latest progress and limitations [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 267(5): 116172.
- [9] 田诚, 陈梦涵, 辛义周. 流感病毒神经氨酸酶抑制剂的研究进展 [J]. 中南药学, 2025, 23(3): 782—789.
- [10] XU J, LUO Q, HUANG Y, *et al.* Influenza neuraminidase mutations and resistance to neuraminidase inhibitors [J/OL]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13(1): 2429627. 2024-11-26 [2025-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39530458/>.
- [11] ZHAO J, SHENG G, LYU Y, *et al.* Oral ADC189 for adults and adolescents with uncomplicated influenza [J/OL]. *J Infect*, 2025, 90(4): 106472. 2025-03-13 [2025-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40089214/>.
- [12] MASSARI S, DESANTIS J, NIZI M G, *et al.* Inhibition of influenza virus polymerase by interfering with its protein-protein interactions [J]. *ACS Infect Dis*, 2021, 7(6): 1332—1350.
- [13] 张翠翠, 曹波, 张镭, 等. 基于 OpenFDA 数据库的玛巴洛沙韦不良事件信号挖掘与网络分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(16): 1903—1908.
- [14] JING W, YAPING D, XIAOYUN Z, *et al.* Inhibition of cap-dependent endonuclease in influenza virus with ADC189: A pre-clinical analysis and phase I trial [J]. *Front Med*, 2025, 19(2): 347—358.
- [15] 翟天野, 吕炯贤, 井源浩, 等. 药物相互作用临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(3): 556—565.
- [16] LAI X, JIN L, ZHOU Y, *et al.* Safety evaluation of baloxavir marboxil: Analysis and discussion utilizing real adverse events from the FAERS database [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2025, 26(1): 110.
- [17] HUYNH C, DINGEMANSE J, MEYER ZU SCHWABEDISSEN H E, *et al.* The effect of itraconazole, a strong CYP3A4 inhibitor, on the pharmacokinetics of the first-in-class ACKR3/CXCR7 antagonist, ACT-1004-1239 [J/OL]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(7): e13883. 2024-07-14 [2025-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39010703/>.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2025-10-21)