

高脂饮食对中国健康参与者口服 FM888 的药代动力学研究

Pharmacokinetic study of high fat diet on oral administration of FM888 in Chinese healthy participants

药代动力学与生物等效性研究

Pharmacokinetics and Bioequivalence Study

蒋艳¹, 田芳^{2,3}, 周建仁⁴,
李媛媛², 王伟^{2,3}, 徐华²,
高琳艳¹, 曲恒燕^{1,2}

(1. 首都医科大学 宣武医院 临床研究中心, 北京 100053; 2. 首都医科大学 附属天坛医院, 北京 100050; 3. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 4. 青岛永展医药科技有限公司, 山东 青岛 266100)

JIANG Yan¹, TIAN Fang^{2,3},
ZHOU Jian-ren⁴, LI Yuan-yuan²,
WANG Wei^{2,3}, XU Hua²,
GAO Lin-yan¹, QU Heng-yan^{1,2}

(1. Clinical Research Center, Xuan Wu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053; 2. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050; 3. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China; 4. Qingdao Yongzhan Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Qingdao 266100, Shandong Province, China)

作者简介: 蒋艳(1990-), 女, 医师, 主要从事药物临床试验相关的研究工作

通信作者: 曲恒燕, 副主任药师

Tel: (010)83199073

E-mail: qhy1@xwhosp.org

摘要:目的 评估高脂饮食摄入对中国健康参与者口服 FM888 片药代动力学特征的影响。方法 用单中心、开放、随机、单次给药、双周期交叉试验设计。按1:1的比例随机分配至2组,健康参与者分别在空腹或高脂饮食条件下单剂量口服 FM888 片 400 mg,经7 d 洗脱期后交叉给药,按方案规定的时间点采集静脉血样,用液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)测定血浆中 FM888 的血药浓度,用 Phoenix WinNonlin 8.3.1 软件按非房室模型法计算药代动力学参数。结果 空腹状态和高脂餐后 FM888 片的 $C_{\max}$ 分别为 (175.57 ± 89.51) 和 $(63.74 \pm 38.74) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 分别为 (645.84 ± 355.50) 和 $(416.28 \pm 245.83) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (698.22 ± 373.46) 和 $(455.36 \pm 290.66) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。高脂餐后 FM888 片暴露量较空腹状态降低, $C_{\max}$ 和 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 分别降至空腹状态的约 36.00% 和 65.00%。 $C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 与 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的几何平均比值(餐后/空腹)分别为 36.86% [90% 置信区间(CI): 28.94% ~ 46.95%], 66.01% (90% CI: 55.72% ~ 78.20%) 和 67.39% (90% CI: 55.70% ~ 81.53%)。混合效应模型结果表明,进食状态显著影响关键药代动力学参数($P < 0.05$)。空腹与餐后状态下 FM888 片均耐受良好。所有不良事件均为1级,无严重不良事件。结论 高脂餐显著降低了 FM888 片的生物利用度,表现出明显的食物效应。尽管暴露量下降,FM888 片仍具有良好的安全性和耐受性。

关键词: FM888 片;慢性疼痛;高脂饮食;药代动力学;食物效应

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.08.019

中图分类号: R975 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)08-1170-06

Abstract: Objective To assess the tablet effect of a high-fat diet on the pharmacokinetics of oral FM888 tablet in healthy Chinese participants. FM888 tablet is a novel highly selective adenylyl cyclase 1 (AC1) antagonist potentially involved in chronic pain treatment by modulation of central plasticity. **Methods** A single-center, open-label, randomized, single-dose, two-period crossover trial was conducted. Subjects were randomized 1:1 to receive 400 mg FM888 tablet under fasting or high-fat meal conditions, then crossed over after a 7-day washout. Plasma FM888 concentrations were measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and analyzed by non-compartmental methods using Phoenix WinNonlin 8.3.1. **Results** The $C_{\max}$ of FM888 tablet in the fasting state and after a highfat meal were (175.57 ± 89.51) and $(63.74 \pm 38.74) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ were (645.84 ± 355.50) and (416.28 ± 245.83)

$\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (698.22 ± 373.46) and $(455.36 \pm 290.66) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. Exposure to FM888 tablet was lower under fed conditions than under fasting conditions, with $C_{\max}$ and $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ reduced to approximately 36.00% and 65.00% of the fasting values, respectively. The geometric mean ratios (fed/fasting) for $C_{\max}$, $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ and $\text{AUC}_{0-\infty}$ were 36.86% [90% confidence interval (CI): 28.94% - 46.95%], 66.01% (90% CI: 55.72% - 78.20%), and 67.39% (90% CI: 55.70% - 81.53%), respectively. Mixed-effects modeling confirmed a significant effect of feeding status on key parameters ($P < 0.05$). FM888 tablet was well tolerated; all adverse events were grade 1, with no serious events. **Conclusion** A high-fat meal significantly reduced FM888 bioavailability, indicating a marked food effect. Despite lower exposure, FM888 tablet demonstrated favorable safety and tolerability.

Key words: FM888 tablet; chronic pain; high-fat diet; pharmacokinetics; food effect

慢性疼痛是一种以外周和中枢神经系统病理改变为基础的复杂疾病,其特征为无外界伤害性刺激时仍存在持续自发性疼痛^[1]。其核心转化机制在于中枢神经系统的病理性神经可塑性改变,尤其体现在前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC),该脑区在整合疼痛感觉与情绪成分中起着核心作用^[2]。这种可塑性主要由神经损伤后腺苷酸环化酶1(adenylyl cyclase 1, AC1)/环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)信号通路的异常激活所驱动,进而增强 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体反应,诱发突触后长时程增强,维持伤害性信息传递^[3]。因此,靶向AC1可特异性调控适应不良性神经可塑性,为慢性疼痛提供精准有效的治疗途径。FM888是一种高选择性AC1受体拮抗剂,临床前证据表明其能强效抑制AC1/cAMP/PKA信号通路,逆转突触前与突触后长时程增强,产生中枢镇痛效应,且未观察到显著不良事件或成瘾性。食物可通过影响胃肠道吸收、代谢途径或直接发生物理化学相互作用,改变口服药物的生物利用度^[4]。基于此,本研究以中国健康成年参与者为研究对象,旨在评估高脂饮食对口服FM888药代动力学的影响。并评价空腹与高脂饮食条件下FM888的安全性,为临床用药提供科学依据。

材料、对象与方法

1 材料

药品与试剂 FM888片,规格:每片100 mg,批号:PS03743-41-B-P2、内标¹³C₂₂D₂-NB001,批号:EB3482-11-P1,均由上海合全药业股份有限公

司生产;甲醇、乙腈、异丙醇、二甲基亚砜(色谱纯)及甲酸、醋酸铵(分析纯),均由美国Sigma公司生产。

仪器 Triple Quad 5500液相色谱-串联质谱仪(配ExionLC AD及Analyst[®] 1.6.3),美国AB Sciex公司产品;L530R型离心机,湖南湘仪集团产品;XPE26型微量分析天平(精确至 $1.0 \times 10^{-6} \text{ g}$),瑞士梅特勒-托利多公司产品;Milli-Q纯水系统,美国Millipore公司产品。

2 参与者选择

本研究共纳入12例健康参与者,其中男性7例,女性5例。参与者年龄范围为31~44岁,平均体重为61.63 kg(范围48.10~76.20 kg),体重指数(body mass index, BMI)为 $19.10 \sim 25.30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。本研究经首都医科大学北京天坛医院伦理委员会批准(伦理批号:YW2021-021-01;药物临床试验登记平台注册号:CTR20211497)。所有参与者均签署知情同意书。

入选标准 健康成人,18~45岁;BMI在 $19.0 \sim 26.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 之间;男性体重 $\geq 50.0 \text{ kg}$,女性体重 $\geq 45.0 \text{ kg}$;同意自研究开始至末次给药后90 d内采取有效避孕措施,且无生育或捐精计划。

排除标准 ①心电图异常:校正的QT间期(corrected QT interval, QTc)男性 $> 450 \text{ ms}$,女性 $> 470 \text{ ms}$;②既往有胃肠道疾病、心脏病、传染病史者;③严重过敏反应者;④吸烟、酗酒者;⑤有近期用药史或既往手术史者;⑥妊娠期或哺乳期妇女。

3 分组、给药与血样采集

试验设计 本研究按开放、随机、单次给药、双周期交叉单中心临床试验方法设计,按1:1随机分配为两序列:序列1第一期空腹状态下单次口服FM888片400 mg,第二期高脂饮食状态下给药;序列2饮食顺序相反。计划共纳入12例参与者。2 治疗期间间隔

7 d 洗脱期。

给药方案 空腹: 禁食 ≥ 10 h(可以饮水), 服药2 h 后进统一标准餐。高脂餐: 过夜禁食后, 给药前30 min 进食高脂餐(约900~1 000 kcal, 脂肪供能约50%), 服药2 h 后进统一餐。除服用用水外, 给药前1 h 至给药后1 h 禁水。

血样采集 于给药前2.0 h 内、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、36.0、48.0 h 采集静脉血约3 mL。1 h 内在4℃下, 以3 500 r·min⁻¹离心10 min, 分离血浆, -80℃保存待测。

4 测定方法

本研究方法学建立和生物样本检测由上海观合医药科技股份有限公司完成。血浆中FM888浓度用液相色谱-串联质谱(liquid chromatograph mass/mass spectrometer, LC-MS/MS)法测定。

色谱条件 色谱柱: Agilent Eclipse XDB-C₁₈ (150.0 mm×4.6 mm, 5 μm); 柱温: 40℃; 流动相A: 0.1%甲酸/10 mmol·L⁻¹醋酸铵-Milli-Q水; 乙腈(95:5, v/v), 流动相B: 0.1%甲酸/10 mmol·L⁻¹醋酸铵-乙腈: Milli-Q水(95:5, v/v); 梯度洗脱; 流速: 0.80 mL·min⁻¹; 进样量: 5 μL; 运行时间: 6 min。

质谱条件 用电喷雾离子源(electrospray ionization, ESI), 正离子模式, 多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)扫描。FM888离子对: m/z 265.100→135.900, 内标¹³C₂₂D₂-NB001离子对为 m/z 269.200→134.100。离子源电压5 500 V; 温度550℃; 气帘气206.84 kPa; 雾化气413.69 kPa; 辅助加热气379.21 kPa。

血浆样品处理 用蛋白沉淀法处理血浆。取人血浆25 μL, 加入250 ng·mL⁻¹内标工作液600 μL(溶于0.15%甲酸-乙腈), 以1 100 r·min⁻¹涡旋振

荡5 min, 以4 000 r·min⁻¹离心10 min。取上清液25 μL加复溶液100 μL(0.15%甲酸-乙腈: 水=2:1, v/v), 涡旋5 min后进样。

5 方法学考察与评价

专属性 取6个不同来源的空白血浆, 按“血浆样品处理”项下操作, 并与定量下限(lower limit of quantitation, LLOQ)样品对比。FM888与内标的保留时间分别为1.74和1.72 min。所有测试的空白基质(包括6份不同来源的常规基质)色谱图中, 目标物及内标保留时间处均未显示显著干扰峰, 表明方法专属性良好, 见图1。

标准曲线与定量下限 以FM888峰面积与内标峰面积的比值(y)对浓度(x)进行加权($1/x^2$)线性回归。范围为10.0~1.0×10⁴ ng·mL⁻¹, 典型回归方程为 $y = 9.31 \times 10^{-5}x - 4.10 \times 10^{-5}$ ($r^2 \geq 0.9947$)。LLOQ为10 ng·mL⁻¹, 准确度偏差为-0.6%~4.6%, RSD(relative standard deviation, RSD)≤12.4%。

精密度与回收率 低、中、高质量浓度质控样品的提取回收率分别为109.80%、96.50%和96.20%, 内标回收率为120.90%。批内和批间精密度与准确度见表1。

基质效应 在低、中、高(30、3 000、8 000 ng·mL⁻¹)3个质量浓度下, 经内标校正后的基质效应因子分别为0.96±0.07、0.98±0.02和1.03±0.03, RSD分别为7.70%、2.50%和2.90%, 无明显基质效应。

稳定性 血浆样本室温放置48 h 稳定, 经5次冻融(-80℃/室温)循环稳定, -20℃和-80℃条件下保存151 d 稳定。处理后样品在4℃自动进样器中放置123.1 h 稳定, 再进样重现性良好(4℃放置89 h)。工作液室温稳定6.2 h, -20℃稳定83 d。

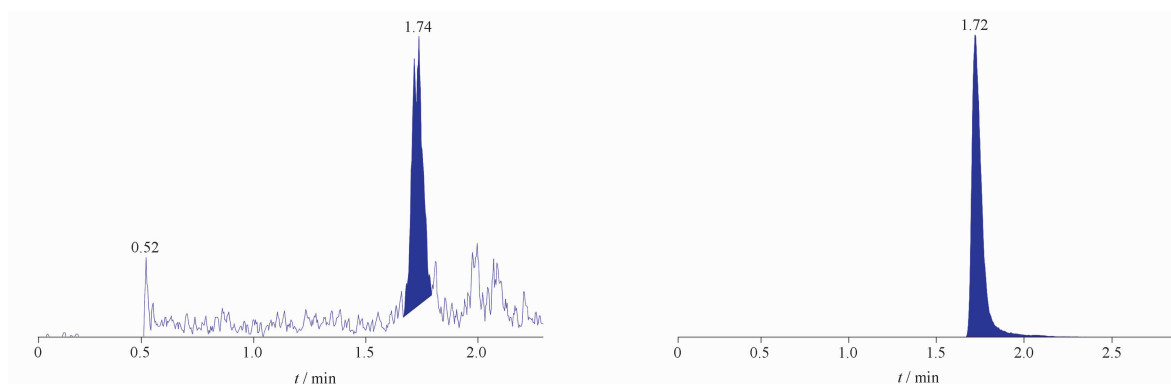


图1 FM888(I)与内标(¹³C₂₂D₂-NB001, II)的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatograms of FM888(I) and the internal standard (¹³C₂₂D₂-NB001, II)

残留评估 高浓度后进样空白中待测物残留峰面积均低于 LLOQ 平均峰面积的 20.0%, 内标残留低于 LLOQ 平均内标峰面积的 5.0%。

6 统计学处理

用 Phoenix WinNonlin 8.3.1 软件进行统计学分析。药代动力学参数用非房室模型计算, 主要参数包括血浆峰浓度($C_{\max}$)、达峰时间($t_{\max}$)、0~t 时药-时曲线下面积(AUC_{0-t})、0~ ∞ 时药-时曲线下面积($AUC_{0-\infty}$)、半衰期($t_{1/2}$)、表观分布容积(V_z/F)及表观清除率(CL/F)。用混合效应模型分析高脂饮食与空腹状态下对数转换后的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 和 $AUC_{0-\infty}$, 估算高脂饮食/空腹的几何均值比 (geometric mean ratio, GMR) 及其 90% 置信区间 (confidence interval, CI)。若上述参数的 GMR 的 90% CI 完全落在 0.80~1.25 范围内, 则判定食物对 FM888 单次给药的药代动力学特征无显著影响。安全性分析用描述性统计, 连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{\min}, P_{\max})$ 表示, 分类变量以率 (%) 表示。

表 1 液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 法检测中国健康参与者血浆中 FM888 的准确度与精密度 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Precision and accuracy of FM888 in Chinese health participants plasma detected by liquid chromatograph mass/mass spectrometer (LC-MS/MS) ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra-day			Inter-day			Extraction recovery (%, $\bar{x} \pm s$)
	Concentration (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	Concentration (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	
10	9.91 ± 0.98	9.90	0.90	9.94 ± 1.06	10.60	0.60	—
30	27.66 ± 0.91	3.30	7.80	29.61 ± 2.34	7.90	1.30	109.80 ± 8.20
3 000	3 000.36 ± 86.47	2.90	0	3032.11 ± 136.82	4.50	1.10	96.50 ± 2.90
8 000	7 841.44 ± 281.96	3.60	2.00	8113.26 ± 409.19	5.00	1.40	96.20 ± 2.50

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

结 果

1 FM888 的血药浓度-时间曲线

空腹状态下吸收更快 (中位 $t_{\max}$ 2.99 h vs. 3.98 h), 消除半衰期相近 (19.09 h vs. 20.90 h)。高脂餐后 $C_{\max}$ 和 AUC 均降低, 分别约为空腹的 36.00% 和 65.00%。12 名受试者空腹及高脂饮食状态下口服 FM888 后的血药浓度-时间曲线见图 2。

2 药代动力学参数

12 名受试者空腹及高脂饮食状态下口服 FM888 后的药代动力学参数见表 2。

3 生物等效性分析

将 FM888 主要药代动力学参数 ($C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 与 $AUC_{0-\infty}$) 进行自然对数转换后, 用线性混合效应模型分析。高脂饮食后与空腹状态相比, $C_{\max}$ 的几何均值为 36.86% (90% CI: 28.94%~46.95%), $AUC_{0-\text{last}}$

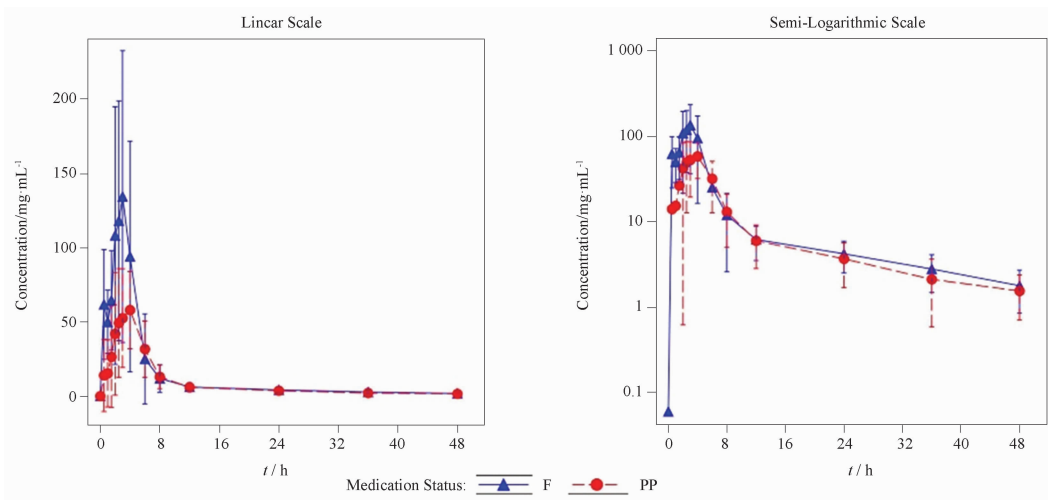


图 2 空腹或高脂饮食状态下口服 FM888 的平均血药浓度-时间曲线

Figure 2 Mean plasma concentration of FM888 versus time curve after in the fasted or fed state

F: Fasting, PP: Postprandial.

为 66.01% (90% CI: 55.72% ~ 78.20%), $AUC_{0-\infty}$ 为 67.39% (90% CI: 55.70% ~ 81.53%), 上述 3 项参数的 90% CI 均低于常规生物等效性判定标准的下限 (80.00%), 且全部未落入 80.00% ~ 125.00% 范围内, 见表 2。因此, 空腹与高脂餐后状态下单次口服 FM888 片 400 mg 不具备生物等效性, 提示高脂饮食显著降低了 FM888 的系统暴露量。

4 安全性评价

在 FM888 的单次给药安全性评估中, 汇总了 2 种给药状态下出现的治疗期不良事件。在空腹给药组中, 共有 5 例参与者 (41.70%) 报告了药物相关治疗期不良事件, 所有事件均为轻度 (1 级), 具体包括心电图 T 波异常 3 例 (25.00%)、腹痛 1 例 (8.30%)、恶心 1 例 (8.30%)、头晕 1 例 (8.30%)、头痛 1 例 (8.30%) 和心悸 1 例 (8.30%)。在餐后给药组中, 药物相关治疗期不良事件发生率较低, 共有 2 例参与者 (16.70%) 报告, 亦均为 1 级事件, 具体表现为心电图

T 波异常 1 例 (8.30%)、酮尿 1 例 (8.30%) 和高甘油三酯血症 1 例 (8.30%)。本次单次给药试验中未报告严重不良事件 (≥ 2 级), 见表 3。

表 3 治疗相关不良事件发生率 (TEAEs) ($n, \%$)

Table 3 Incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs) ($n, \%$)

TEAE	Fasting ($n = 12$)	Fed ($n = 12$)
Drug related	5 (41.70)	2 (16.70)
Grade 1	5 (41.70)	2 (16.70)
ECG T-wave abnormality	3 (25.00)	1 (8.30)
Abdominal pain	1 (8.30)	0 (0)
Nausea	1 (8.30)	0 (0)
Dizziness	1 (8.30)	0 (0)
Headache	1 (8.30)	0 (0)
Palpitations	1 (8.30)	0 (0)
Ketonuria	0 (0)	1 (8.30)
Hypertriglyceridemia	0 (0)	1 (8.30)

ECG: Electrocardiogram.

表 2 空腹或高脂饮食状态下口服 FM888 片 400 mg 的药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of FM888 tablet 400 mg in the fasting or fed state ($\bar{x} \pm s$)

Parameters	Fasting ($n = 12$)	Fed ($n = 12$)	GMR (90% CI)	Individual variation (%)
$t_{\max}$ (h) *	2.99 (0.50 - 4.00)	3.98 (2.00 - 4.00)	NA	NA
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	175.57 ± 89.51	63.74 ± 38.74	36.86 (28.94, 46.95)	33.09
$AUC_{0-\text{last}}$ (h · ng · mL ⁻¹)	645.84 ± 355.50	416.28 ± 245.83	66.01 (55.72, 78.20)	22.88
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	698.22 ± 373.46	455.36 ± 290.66	67.39 (55.70, 81.53)	23.21
$t_{1/2}$ (h)	19.09 ± 6.14	20.90 ± 11.20	NA	NA
V_z/F (L)	19 038.75 ± 9 812.00	32 426.14 ± 20 738.08	NA	NA
CL/F (L · h ⁻¹)	687.58 ± 262.96	1 084.97 ± 399.31	NA	NA

*: $t_{\max}$ was presented as $M (P_{\min} - P_{\max})$; CI: Confidence interval; GMR: Geometric mean ratio; NA: Not applicable.

讨 论

本研究首次在中国健康受试者中评估了高脂饮食对单次口服 FM888 片 (400 mg) 药代动力学特征的影响。结果显示, 高脂餐后给药条件下, FM888 的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\text{last}}$ 及 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比 (餐后/空腹) 分别为 36.86%、48.24% 和 67.39%, 提示食物使药物系统暴露量显著降低了约 33% ~ 63%。混合效应模型证实给药条件对上述参数均有显著影响, 不支持空腹与餐后状态满足生物等效性标准。该食物效应程度在已报道的口服中枢神经药物中较为显著, 例如 LIU 等^[5] 发现高脂餐可使另一种 AC1 拮抗剂 NB001 的 $C_{\max}$ 下降约 40%, 而 FM888 的降幅更大, 提示其胃肠道吸收可能对进食状态更为敏感。类似的食物效

应在其他口服药物中也有报道, 例如, 朱艺芳等^[6] 发现高脂餐可使美洛昔康的 $C_{\max}$ 降低约 32%, 此外, 汤慧敏等^[7] 在维格列汀的餐后生物等效性研究中同样观察到高脂餐导致 $C_{\max}$ 和 AUC 下降约 20% ~ 30%, 但 FM888 的降幅更为突出, 可能与药物本身的高亲脂性和低水溶性有关。

机制上, 高脂餐可通过延缓胃排空、刺激胆汁分泌、改变肠道 pH 及诱导外排转运蛋白或首过代谢酶来减少药物吸收。本研究中, 个体内变异系数超过 20%, 也提示胃肠道功能个体差异对食物效应有调节作用。目前, 针对 AC1 靶点药物的食物效应研究极少, 本研究可以为后续同类化合物的临床给药方案设计提供借鉴。值得注意的是, 空腹组不良事件发生率 (41.70%) 高于餐后组 (16.70%), 与空腹组更高的暴露量一致, 暴露-不良反应呈反比。由于 FM888 的镇

痛作用依赖于 AC1/cAMP/PKA 通路的抑制,属于暴露依赖型^[8],若因追求耐受性而餐后给药导致暴露不足,可能影响疗效信号的检出。因此,建议后续 II 期临床试验统一在空腹条件下给药,以确保剂量-暴露-效应关系的可靠性。张苗等^[9]通过生理药动学模型预测食物对创新药暴露的影响,其趋势与本研究一致。

本研究提示,高脂饮食显著降低 FM888 片的口服生物利用度,但单次给药耐受性良好。未来研究应进一步探索食物影响的具体机制(如肠道转运蛋白的作用),并关注长期给药中出现的心电图 T 波异常等信号的临床意义。

参考文献:

- [1] HAO S, LIN S, TAO W, *et al.* Cortical potentiation in chronic neuropathic pain and the future treatment [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(3): 363.
- [2] KASANETZ F, ACUÑA M A, NEVIAN T. Anterior cingulate cortex, pain perception, and pathological neuronal plasticity during chronic pain[M]//*The Neurobiology, Physiology, and Psychology of Pain*. Amsterdam: Elsevier, 2022: 193—202.
- [3] SONG Q, WEI A, XU H, *et al.* An ACC - VTA - ACC positive - feedback loop mediates the persistence of neuropathic pain and emotional consequences [J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27 (2): 272—285.
- [4] WANG Z, XU W, LIU D, *et al.* Impact of food physical properties on oral drug absorption: a comprehensive review [J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 267—280. 2025 - 01 - 16 [2025 - 04 - 11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39834644/>.
- [5] LIU R H, ZHANG M, XUE M, *et al.* Inhibiting neuronal AC1 for treating anxiety and headache in the animal model of migraine [J]. *iScience*, 2023, 26(6): 106790.
- [6] 朱艺芳,张全英,王蒙,等. 美洛昔康片在中国健康受试者中的生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39 (2): 245—249.
- [7] 汤慧敏,杨忠奇,唐雅琴,等. 维格列汀片在中国健康受试者的餐后生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40 (21): 3145—3149.
- [8] ZHUO M. Targeting neuronal adenylyl cyclase for the treatment of chronic pain [J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17 (11—12): 573—582.
- [9] 张苗,刘倩,么雪婷,等. 基于口服吸收生理药动学模型的创新药早期临床食物影响研究探索 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(12): 1426—1429.

(本文编辑:马凌云 投稿日期 2025 - 12 - 17)

· 科学文摘 ·

贝那利珠单抗治疗嗜酸性粒细胞增多综合征的 3 期临床试验

引自: OGBOGU P U, *et al.* Benralizumab versus placebo for hypereosinophilic syndrome: A randomized, placebo - controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2026. 2026 - 03 - 01 [2026 - 04 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41917160/>.

贝那利珠单抗是一种耗竭嗜酸性粒细胞的抗白细胞介素 5 受体 α 抗体,已在重度嗜酸性粒细胞性哮喘和嗜酸性肉芽肿性多血管炎中显示出疗效,并在嗜酸性粒细胞增多综合征(hypereosinophilic syndrome, HES)中展现出有希望的结果。本研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期研究,旨在评估贝那利珠单抗在与 PAP 聚合酶 1 相互作用的因子(factor interacting with PAPolymerase 1, *FIP1L1*) - 血小板衍生生长因子受体 α (platelet - derived growth factor receptor alpha, *PDGFRA*) 融合基因阴性 HES 中的疗效和安全性。主要终点是首次 HES 发作的时间。共有 133 例患者,中位年龄(范围)51 岁(14 ~ 87 岁),62% 为女性,按 1:1 的比例随机分配,在背景治疗的基础上,每 4 周接受贝那利珠单抗 30 mg 或安慰剂治疗,持续 24 周。与安慰剂相比,贝那利珠单抗显著降低了首次发作的风险(风险比 0.35, 95% 置信区间 0.18 至 0.69, $P=0.0024$)。贝那利珠单抗治疗组和安慰剂治疗组的不良事件发生率分别为 64.2% 和 66.7%。贝那利珠单抗的安全性与其已知特征一致。这些结果证明了贝那利珠单抗添加治疗 HES 的疗效和安全性。