

药物相互作用临床研究进展

翟天野^{1,2}, 吕炯贤^{1,2#}, 井源浩², 杨天绎³, 黄一欢^{1,2}, 刘岩⁴, 苏钰文^{1,2*}, 张力^{5*}

1. 南京医科大学药学院, 江苏 南京 211166
2. 南京医科大学附属逸夫医院 临床药理研究中心, 江苏 南京 211166
3. 罗格斯大学, 新布朗斯维克, 新泽西州 08901, 美国
4. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700
5. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

摘要: 药物相互作用 (DDI) 临床研究的目的在于确认人体内是否会发生 DDI 并对其严重程度进行评估, 为临床 DDI 防控策略制定提供科学依据。通过结合多项 DDI 临床研究具体案例, 从独立或嵌套设计的 DDI 随机对照临床试验 (RCT) 及其事后分析, 基于健康医疗数据或自发呈报不良反应报告的 DDI 真实世界研究, 包括模型引导药物研发、机器学习和人工智能在内 DDI 计算机模拟研究、DDI 文献研究, 以及 DDI 临床研究内容与类型等方面, 综述了 DDI 的临床研究现状。DDI 相关真实世界数据和随机对照临床试验数据的链接和共享, 将更有助于其计算机模拟研究的开展, 以全面评估 DDI 临床效应与患者获益风险, 从而为指导临床合理用药、保障公众用药安全提供科学的依据。

关键词: 药物相互作用; 临床研究; 临床试验; 真实世界研究; 模型引导药物研发; 人工智能

中图分类号: R969.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)03-0556-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.002

Review on clinical study of drug-drug interaction

ZHAI Tianye^{1,2}, LÜ Jiongxian^{1,2}, JING Yuanhao², YANG Tianyi³, HUANG Yihuan^{1,2}, LIU Yan⁴, SU Yuwen^{1,2}, ZHANG Li⁵

1. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China
2. Department of Clinical Pharmacology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China
3. Rutgers University, New Brunswick, NJ 08901, USA
4. Dongzhimeng Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
5. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract: The purpose of clinical research is to confirm whether drug-drug interactions (DDI) occur within the human body and to assess their severity, providing a scientific basis for the development of clinical DDI prevention and control strategies. This review provides a comprehensive review and discussion of the current status of DDI clinical research by examining diverse types of DDI studies, including independent or nested-design randomized controlled trials (RCTs) with post hoc analyses, real-world studies utilizing healthcare data or spontaneous adverse event reports, and computer simulation studies that incorporate model-informed drug development, machine learning, and artificial intelligence. Additionally, the paper covers DDI literature reviews and the types and content of various DDI clinical studies. The integration and sharing of real-world data and RCT data related to DDI will further advance computer simulation research, facilitating a thorough evaluation of DDI clinical effects and the benefit-risk profile for patients, ultimately guiding the rational use of medication in clinical practice and ensure the safety of public drug use, providing a scientific basis.

Key words: drug-drug interaction; clinical study; clinical trial; real world study; model-informed drug development; artificial intelligence

收稿日期: 2024-11-08

基金项目: 中国药品监督管理局研究会研究课题-基于多元证据体探索中成药安全性评价方法的研究 (2024-Y-Y-006); 临床研究和成果转化能力提升试点项目-中药制剂研发——治疗胃轻瘫中药复方佛香散 (DZMG-ZJXY-23002)

作者简介: 翟天野 (2002—), 男, 硕士研究生, 研究方向为临床药理学。E-mail: 18647631048@163.com

#共同第一作者: 吕炯贤 (1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为临床药理学。E-mail: 798834075@qq.com

*通信作者: 苏钰文, 博士, 副教授, 研究方向为临床药理学。E-mail: suyuwen@njmu.edu.cn

张 力, 医学博士, 研究员, 研究方向为临床评价与药物警戒。Email: yty0616@hotmail.com

人体对药物的处置过程复杂,一般包括吸收、分布、代谢和排泄。当多种药物合并使用时,可能会由于药物自身理化性质、药物作用靶点、机体疾病状态,或存在药物及其代谢产物与代谢酶或转运体之间发生抑制或诱导作用即药物相互作用(DDI),进而影响药物代谢速率及药物效应浓度,最终导致预期的药物安全性或治疗效果发生变化^[1-3]。20 世纪后期,美国食品药品监督管理局(FDA)有多个药品撤市是基于 DDI 引起严重不良反应的依据。如特非那丁(CYP3A4 底物)于 1985 年在美国上市,在合并使用酮康唑或红霉素等 CYP3A4 抑制剂时,由于其代谢受到明显抑制,原药的血药浓度增高,显著增加了发生尖端扭转型室性心动过速等心血管事件的风险,FDA 于 1998 年将其撤出市场^[4];作为 CYP3A4 抑制剂的钙通道阻滞剂米贝拉地尔于 1997 年在美国上市,鉴于与二氢吡啶类钙拮抗剂合用引起死亡、心源性休克、心肌梗死等严重不良反应,也于 1998 年撤市^[5];阿司咪唑、西沙必利和西立伐他汀也由于 DDI 相关原因分别在 1999 年、2000 年和 2001 年撤出美国市场^[1]。由此可见,在药品上市许可之前,科学评估 DDI 发生的可能性、严重性及其风险获益影响程度,依据评估结果制定合理的用药方案,并在说明书中对临床合理用药提出建议和指导,从而保障患者用药安全,这些药品风险控制措施对各利益攸关方都具有十分重要的意义。

DDI 研究通常从体外实验入手,确定可能影响药物处置的因素以阐明潜在的 DDI 机制及影响程度,并获得用于进一步研究的药动力学参数,其主要内容包括确定药物的主要消除途径、评估相关代谢酶和转运体对药物处置的贡献,考察药物对代谢酶和转运体的影响^[3,6]。DDI 临床研究的目的在于确认人体内是否会发生 DDI 并对其严重程度进行评估,为临床 DDI 防控策略制定提供科学依据。本文基于 DDI 相关国内外文献与制药行业指南的调研分析,结合具体临床案例,综述 DDI 临床研究最新进展。

1 DDI 的概念及其临床研究

在临床应用中,DDI 是指患者同时或序贯使用多种药物后所产生的临床效应,包括导致不良反应或改变治疗效果等用药预期获益风险的变化^[1-3,6-12]。药品说明书及标签中的 DDI 相关信息,主要来源于体外实验、临床研究、文献研究,以及近年来发展并逐渐成熟的计算机模拟研究^[2,3,6,10-14]。

DDI 临床研究的主要内容包括但不限于:在研

药物或其他药物的药动力学特征或参数的改变及其变化程度,评估在研药物 DDI 的临床意义、临床严重 DDI 的防控策略。根据临床研究设计,DDI 临床研究一般可分为随机对照临床试验(RCT)和真实世界研究(RWS);根据研究方法,DDI 临床研究一般可分为基于指针药物(index drug)的 DDI 临床研究、基于临床常见合并用药品种的 DDI 临床研究及 DDI 计算机模拟研究^[3,6,12,13,15]。

2 基于 RCT 的 DDI 临床研究

RCT 由于其循证医学证据级别高、偏倚风险小和样本量要求有限等特点,被全球药品监管机构和药品上市许可持有人(MAH)广泛接受,并作为金标准应用于药品上市前的临床有效性和安全性评价^[16]。在 DDI 临床研究中,RCT 用于确证是否发生 DDI 及 DDI 影响临床效应的程度。基于 RCT 的 DDI 临床研究所获得的数据和结论,是 MAH 进行品种开发决策和药品监管机构进行监管决策的首选证据;RWS 和计算机模拟研究一般不能为 DDI 提供足够充分的评价证据^[3,17]。DDI 临床试验可以设计为专门进行 DDI 评价的独立 I 期临床试验,也可以设计为 III 期临床试验中的一个嵌套研究或一个扩展队列^[3,6]。

2.1 独立的 DDI 相关 RCT

基于 RCT 的 DDI 临床研究通常设计为 I 期试验,评估指针药物或常见联合用药与在研药物的 DDI。研究应选择合适的指针药物或上市药品,并根据相互作用机制、药动力学(PK)、药效动力学及安全性特征设计,确保能够观察到最大 DDI 效应。同时,DDI 临床研究还应该考虑是否有与暴露相关的底物安全性问题,以及评价抑制或诱导作用的可行性^[3,6]。Zheng 等^[18]通过开展 1 项奥美拉唑与吡咯替尼餐后 DDI 临床研究,分析奥美拉唑对吡咯替尼体内 PK 的影响,结果表明两药联用和单独使用吡咯替尼后体内暴露量相同,证明联用奥美拉唑不会对吡咯替尼体内 PK 参数产生影响。Ren 等^[9]通过 4 项独立 DDI 临床试验的开展,研究赛沃替尼单独或与强 CYP3A4 诱导剂利福平、强 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑、胃 pH 值调节剂法莫替丁以及 CYP3A4 底物咪达唑仑联合给药时的 PK。结果显示,法莫替丁和伊曲康唑与赛沃替尼的联合使用,对赛沃替尼 PK 无显著影响,而利福平则显著降低其体内暴露,因此应避免赛沃替尼与强效 CYP3A4 诱导剂联合使用。而赛沃替尼与咪达唑仑联合使用时,咪达唑仑

的 PK 未发生有临床意义的改变, 提示赛沃替尼可与 CYP3A 底物联合使用。Laura 等^[20]进行 1 项随机、平行组的研究, 分析了右美沙芬 (DMQ) 和美金刚在健康志愿者体内发生 DDI 的可能性以及联合用药引起的药效学相互作用。结果表明, 无论药物添加顺序如何, 药效学变量指标未显示明显的负面作用。证明在临床用药过程中, 两种药物可以安全地联合用药, 且不会引起药物浓度的显著变化或增强不良反应。

2.2 嵌套的 DDI 相关 RCT

除了开展独立的 I 期临床试验评价 DDI 以外, 还可在 III 期临床试验中, 通过收集稀疏采集的药动力学样本, 同期评价 DDI 的发生情况。因此, 需要有针对性地收集影响评价 DDI 的信息 (如给药剂量、给药时间、终止给药时间、合并用药以及可显著影响药物暴露等临床因素), 有时需要提前进行模拟 (如群体 PK 模型或生理 PK 模型) 来支持采样点选择, 以达到能充分观察到潜在 DDI 的目的, 也可通过群体 PK 模型方法评价在研药物为底物时的 DDI。当在研药物为促变药物时, 应提前设计并收集足以支持 DDI 研究的必要信息, 也可应用群体 PK 方法进行 DDI 评价, 否则 (如未测定底物药物浓度) 不适用^[3]。Tran 等^[21]开展的 1 项紫杉醇和卡铂联合厄洛替尼或安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的 III 期、随机、双盲、多中心试验纳入了 1 079 例未经治疗的晚期 NSCLC 患者, 随机分为接受厄洛替尼治疗组和安慰剂组, 同时联合紫杉醇和卡铂。为了探讨 DDI, 该研究设置了 1 个 24 例患者的 DDI 研究亚组, 最终发现厄洛替尼与这两种化疗药物之间未发生显著 DDI。Sabo 等^[22]进行 1 项双盲、多中心的研究, 目的是表征奈韦拉平和拉米夫定联合用于 HIV-1 感染患者的 PK, 该研究嵌套在 1 项更大的 III 期临床试验中。研究结果显示, 奈韦拉平对拉米夫定的 PK 没有显著影响。但当拉米夫定与复方新诺明联合应用时, 产生的 DDI 会导致拉米夫定表观口服清除率显著降低 31%, 且平均稳态浓度增加约 43%, 提示临床医师在为 HIV 患者开具处方时, 可能需要调整拉米夫定的剂量或采用其他药物替代复方新诺明, 合理调整治疗方案。

2.3 DDI 相关的 RCT 事后分析

事后分析是指在临床试验方案中没有预先计划, 在完成临床试验后进行的额外分析^[23]。在进行

事后分析时, 临床研究已经结束, 所有受试者的数据已经收集完毕。相较于临床研究方案中预先设计的分析方案, 事后分析是看到受试者数据后以数据驱动的分析, 根据已经收集到的数据提出研究假设, 通过统计分析来回答临床试验方案之外的问题。Sechaud 等^[24]基于 1 项柔红霉素、阿糖胞苷和米哌妥林治疗新诊断的急性髓性白血病患者 III 期临床试验所得数据, 事后分析了在联合使用强效 CYP3A4 抑制剂泊沙康唑时, 米哌妥林的暴露情况和 DDI 严重程度, 以及这类强效 CYP3A4 抑制剂对米哌妥林用药安全性的影响。研究结果表明, 当联合用药时, 米哌妥林的暴露量会增加 1.44 倍。尽管未观察到临床安全性方面的差异, 研究团队建议在使用米哌妥林治疗急性髓性白血病患者时, 应该尽量避免合并使用强效 CYP3A4 抑制剂, 如无法避免联用, 应对患者进行密切监测, 确保联合用药安全性^[24]。

3 基于真实世界数据 (RWD) 的 DDI 临床研究

药品上市前的前瞻性 RCT 由于试验参与者的入选排除标准和禁用药品的限制, 对多种药物合并或序贯使用的研究数据较难获得, 难以发现或评价潜在的 DDI^[3,6,15]。RWD 记录了在临床实践过程中与药品使用相关的诊疗信息或不良反应信息。基于 RWD 可开展回顾性临床 DDI 潜在风险的初步评价和研究, 但是相关 DDI 临床效应的确证, 目前主要还依赖于前瞻性 RCT^[3,6,15]。根据数据获取方式的不同, 基于 RWD 的回顾性 DDI 临床研究可分为主动监测研究和被动监测研究^[15,25]。

3.1 基于健康医疗数据的 DDI 主动监测研究

DDI 主动监测研究一般利用主动收集的一种或多种来源相关数据评价目标药物的 DDI 情况。这是一种有组织、有计划的监测活动, 信息采集者主动从患者和医务人员中获取信息, 并通过预先制定的方案使信息尽可能全面而准确^[25-26]。医院电子病历系统数据 (EMR)、医保数据、区域健康医疗数据等均为常规诊疗过程形成的数据, 可用于支持主动监测。还有因其他研究/管理目的形成的 RWD, 如出生/死亡登记数据库、公共卫生监测数据库、自然人群队列数据等^[25-26]。魏安华等^[27]采用回顾性研究方法, 分析了某三甲医院 2020 年 1 月 1 日—2022 年 6 月 30 日间住院患者使用达比加群酯的潜在 DDI 情况。研究发现, 在临床应用中, 达比加群酯普遍存在 DDI, 提醒临床医师在用药时需权衡利弊, 以

保障患者用药的安全性。研究共纳入 1 965 份使用达比加群酯的病历,共发生 736 例潜在 DDI,发生率 37.46%。涉及 41 种药物,主要为抗心律失常药、抗血小板药、抗凝药、非甾体抗炎药等,其中高风险 DDI 共 879 例次,占 80.79%。另外这 41 种药物中有 13 种药物未在药品说明书中 DDI 部分被提及,该研究表明回顾性研究可以发现并关注被忽视但存在 DDI 的药物,从而优化治疗方案。刘璐等^[28]进行了 1 项对住院老年患者具有临床意义的药物相互作用 (pcsDDI) 的横断面研究,收集了淮北市人民医院电子病历系统 2022 年 5 月 1 日—2022 年 5 月 20 日期间出院的老年患者的病历,并对患者用药进行评估。结果显示,在入院的 856 例患者中,413 例 (48.2%) 患者在用药史中至少有 1 种可能导致 pcsDDI 的药物组合。表明在老年患者用药中 pcsDDI 发生率较高,应警惕潜在用药风险,加强合理用药的监测。

3.2 基于不良反应报告的 DDI 被动监测

DDI 被动监测研究多基于涵盖已上市的各类药品及用药人群的不良反应数据库分析,评价目标药物的 DDI 情况。但此类数据来源于自发报告,存在低报、漏报、无法统计发生率、报告偏倚、信号发现迟滞等局限性。DDI 主动监测研究可以弥补被动监测研究的以上不足,但研究成本相对较高。利用互为补充的 2 类研究,可产生用于支撑监管决策的重要证据^[3,6,15,25-26]。林艳花等^[29]收集了 2011 年 1 月—2020 年 12 月期间上报至国家药品不良反应监测中心的严重药物不良反应报告,利用 DDI 分析软件评估潜在的 DDI。研究表明在 150 例老年人严重不良反应中有 64 例存在潜在 DDI,占比 42.67%,实际发生 DDI 有 42 例,占比 28%。可以得出应特别关注 DDI 导致严重药物不良反应对老年人这一特殊人群的影响,并加强对特殊人群的用药监测以保障用药安全。Ma 等^[30]基于 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 中 2013—2023 年的数据,采用比例失衡分析与 Logistic 回归分析的方法评估了吸入性皮质类固醇与苯二氮卓类药物联合用药的肺炎风险。结果表明两药联合使用可显著增加发生肺炎事件的风险。此外, Mohammedt 等^[31]基于 2009—2019 年 FAERS 数据库中与直接口服抗凝剂 (DOACs) 阿哌沙班等联合使用左乙拉西坦相关的缺血性脑卒中报告,以评估两者之间的潜在 DDI。结果显示,左乙拉西坦与 DOACs 联合使用时,调整报告赔率比

为 3.57 [95% 置信区间 (CI) 2.81~4.58], 提示存在强烈的 DDI 信号,具有显著的相互作用风险,并建议在临床实践中实施药物监测策略,以提高左乙拉西坦的用药安全性。

4 DDI 模拟研究

在新药临床研发过程中,DDI 临床研究的预测有助于临床试验设计,并可根据预测结果评估 DDI 的临床效应。研究的主要目的是评估系统特异性参数或药物特异性参数变化对 PK 特征的影响^[3]。某些情况下,选择健康的虚拟人群进行模拟可能无法充分体现患者特性,因此分析时有必要把这些特性考虑在模型结构中。在过去的 20 年,药品监管机构对模型引导的药物研发 (MIDD) 认可度不断提升^[32-33]。近年来,多项指导原则^[13,34-36]介绍了 MIDD 及其在药品全生命周期管理应用中涉及的范畴,涵盖从非临床研究、临床研究及上市后临床再评价的各个阶段,其中常见的方法有:基于生理的药动学 (PBPK) 模型、群体药动学 (PopPK) 模型、药动学/药效动力学 (PK/PD) 模型等^[13,34-36]。随着人工智能和机器学习的快速发展,定量药理学模型在 DDI 研究中将发挥重要作用^[37-38]。

4.1 PBPK 模型

PBPK 模型基于机体的解剖结构、生理特征、生化反应及药物的理化性质构建,能够模拟药物在体内的动态分布过程,预测药物及其代谢产物在不同组织器官中的浓度变化,并定量评估病理和生理参数变化对药物处置的影响^[39]。近 10 年来,PBPK 模型在 DDI 研究中的应用显著增加,逐渐成为评估 DDI 风险、制定剂量建议和辅助临床决策的重要工具,多个指导原则推荐 PBPK 模型在 DDI 研究中的应用,旨在提高临床应用的准确性与安全性。这一模型的广泛应用为 DDI 临床研究的评估提供了更为精确、充分的科学依据,进而提高临床用药的安全性和有效性,更好地为患者健康服务。

Xiang 等^[33]通过建立 PBPK 模型预测安罗替尼介导的 DDI,并通过收集肿瘤患者的文献数据进行外部验证,验证结果显示观测值与模型预测值差异不显著,该模型科学可靠,结合模型预测提示安罗替尼通过抑制几种主要细胞色素酶引起有临床意义 DDI 的可能性非常低。根据 FDA 最新的 DDI 指南^[6],基于模拟结果的 PBPK 模型可作为修订安罗替尼说明书的依据,无需进一步的临床试验验证。此外,多项研究^[40-46]报道了 PBPK 模型在多种机制

DDI 应用中模型表现稳定,其预测结果与实际观察数据高度吻合,为各类药物 DDI 的研究提供了有力支持。进一步的研究也证实, PBPK 模型在 DDI 临床研究中不仅能够减少受试者的纳入数量,还显著降低了研究成本。同时随着 PBPK 模型技术的成熟,监管机构已经批准了应用 PBPK 模型的 DDI 研究案例,如卡巴他赛的应用^[39]。

4.2 PopPK 模型

PopPK 模型将经典 PK 房室模型与统计学方法相结合,用于研究患者或健康受试者群体在接受特定剂量药物后的体内药物分布规律。该模型不仅能够深入分析个体间药物浓度差异的来源及其相关性,还能揭示群体的整体 PK 特性^[39]。多项指导原则^[34-35,47]提及 PopPK 模型已经成为 DDI 研究中重要的分析工具之一^[48]。在使用 PopPK 模型研究 DDI 中,药物联用常作为协变量之一分析 DDI 对药物 PK/PD 的影响。例如, Barcel 等^[49]通过开发 PopPK 模型分析多替拉韦的 PK 特征及变异性,研究将联合用药作为协变量探索影响多替拉韦药效的个体因素和联合用药效应,结果表明该模型能够准确可靠地模拟两药联用时的 PK 特征,从而预测 DDI 的发生并优化治疗方案。

4.3 机器学习 (ML) 和人工智能 (AI)

ML 和 AI 的应用拓展了传统 DDI 预测的能力。近年来,研究人员提出了基于 ML 和 AI 的计算方法^[38],在公开的生物学数据源(如数据库和相关文献)中收集可用数据,包括 DDI、靶点、基因和蛋白质等信息,开发出能高效预测 DDI 的模型。Lee 等^[50]提出了一种新的深度学习模型,使用自编码器和深度前馈网络,用已知药物对的结构相似谱、基因本体术语相似谱和靶基因相似谱进行训练,以预测 DDI 发生的概率和潜在影响。此外,图神经网络 (GNN) 和深度神经网络 (DNN) 在 DDI 预测中的应用显著提升了模型的准确性和可解释性。Abramson 等^[51]开发了最新的人工智能模型 AlphaFold3,该模型可高效准确预测蛋白质与其他各种生物分子相互作用的结构。这类技术为 DDI 研究提供了全新视角,展示了 AI 与深度学习在未来应用中的广阔潜力。

4.4 多模型结合在 DDI 研究中的应用

近年来,计算机模型尤其是 PBPK 模型在 DDI 领域的应用越来越多,但是单一模型的应用仍存在如参数准确性、数据质量和数据来源的限制。因此,

多模型结合已逐渐成为 DDI 研究中的新趋势。PBPK 模型因其对药物在体内动态分布的精确模拟而具优势,而 PopPK 模型则通过分析个体差异,识别影响药物浓度和疗效的关键协变量,在解释个体差异的成因和机制方面存在一定不足。将 PBPK 与 PopPK 模型结合使用,能够在 DDI 研究中实现优势互补,从而提高预测精度和临床应用的可靠性。例如, Andre 等^[52]先建立米达唑仑和酮康唑的 PBPK 模型生成所需数据集,随后构建两药联用的 PopPK 模型,将药物联用作为协变量纳入以模拟不同药物联用的情况。将 2 个模型独立构建后再结合使用,可以有效弥补各自的局限性。

AI/ML 研究方法除了可以通过药物结构预测 DDI,还可以结合常见的 DDI 研究模型 (PBPK 模型)^[38]预测药物 PK 特征,能更准确地预测 DDI 的发生和严重程度。前文提到建立新药的 PBPK 模型来预测 DDI 是耗时且消耗大量资源的,很多输入参数需要通过将模型与动物研究的观察数据进行拟合来估计。因此,将 AI/ML 与 PBPK 模型相结合的新方法,不仅在很大程度上加快了药物 PBPK 模型的构建,并且节省了大量的资源^[39]。Ryu 等^[37]提出了 DeepDDI 计算框架,通过输入药物名称及其化学结构,能够准确预测药物与药物之间或药物与食物之间的 DDI 类型。除此之外, AI/ML 也可以帮助筛选具有高 DDI 风险的药物,在使用更耗时的 PBPK 模型之前,可以将实验后得到的额外的 PK 参数和给药数据应用于基于回归的 AI/ML 模型,这样更准确地估计 DDI 风险。不同的机器学习算法都有各自的优缺点,哪种算法的预测性能最佳目前尚无定论。此外,现有报道的算法仍缺乏严格的临床验证^[32]。

4.5 DDI 分析软件的选择与性能评估

随着 DDI 研究的深入,国外相继开发出多款 DDI 分析软件,为临床和科研人员提供了预测和管理 DDI 风险的有效工具。目前常用的 DDI 分析软件包括 Micromedex、Lexicomp Interactions、Drugs.com 和 Medscape 等,这些软件在准确性、全面性、易用性和可靠性等方面表现各异。然而,这些软件在草药-药物相互作用 (HDI) 检测方面仍存在不足,主要原因在于草药相互作用信息的缺乏和不确定性。

针对不同 DDI 分析软件的准确性,不同研究得出的结论并不完全一致。Barrons^[53]的研究表明

Micromedex 在准确性方面优于 Lexicomp Interactions 和 Epocrates; 而 Bossaer 等^[54]的研究则发现 Lexicomp Interactions 的准确性更高。这种差异可能源于不同研究的人群特征、用药剂量、DDI 类型, 以及检测金标准的差异; 同时, 软件版本的不断更新也可能导致研究结果的不同。此外, 各软件在严重程度分级、证据等级和参考文献等方面存在信息不一致的情况, 缺乏统一的标准^[55]。这种信息来源的差异性影响了 DDI 分析软件的可靠性, 提示未来应在证据等级和参考文献的规范性上加强改进, 以进一步提升信息的准确性和权威性。

目前, 我国在 DDI 分析软件的开发和研究上仍处于初级阶段, 尚未形成基于我国临床数据和用药特点的高质量 DDI 分析软件。国内多依赖国外开发的 DDI 软件, 但这些软件未能充分涵盖我国特有的药物使用习惯和 HDI 特征。因此, 未来国内 DDI 分析软件的开发应注重提高本地化适应性, 增强对 HDI 的识别能力。同时, 需进一步优化软件的易用性和信息可靠性, 以满足不同层次临床和科研工作的需求, 为合理用药提供更有力的支持。

5 文献研究

随着生物医学文献数量的迅速增长, 研究人员可以从大量的文献中提取并分析潜在的 DDI、当前的研究热点与方法等相关信息, 为临床合理用药提供科学依据, 从而保障患者用药安全。Schwier 等^[56]为了探究他汀类药物与秋水仙碱是否会发生 DDI 并对患者造成伤害, 对已发表的文献进行了检索, 结果表明需要针对他汀类药物引起的肌肉症状采用风险缓解策略。

Meta 分析作为一种系统性定量总结和分析的方法, 能够将多个独立研究的结果进行综合分析。利用 Meta 分析进行 DDI 研究, 可以提高研究的统计效能, 强化证据水平, 在显著提高结论的可靠性的同时, 也可以发现研究结果的不一致性, 提供新的研究思路。Villa Zapata 等^[57]进行了 1 项华法林与非甾体抗炎药联合使用引起出血风险的 Meta 分析。结果表明与单独使用华法林相比, 华法林与非甾体类抗炎药或环氧酶-2 (COX-2) 抑制剂联合使用其出血风险显著增加, 此项研究为规避 DDI 引起的用药风险, 提升临床合理用药水平提供了科学依据。

6 DDI 临床研究结果的解读

以 PK 参数 (如 $AUC_{0\sim\infty}$ 和 C_{max}) 为终点指标的 RCT 是为了确定底物暴露量变化是否有临床意

义, 并为临床 DDI 防控策略制定提供科学依据。一般以受变药 DDI 的无效应边界作为判定标准解释临床研究结果。无效应边界是指 DDI 所导致的药物系统暴露量变化的可接受范围, 其临床意义不足以采取如禁用、慎用、用药剂量或方案调整及其他治疗监测等干预措施进行 DDI 的管理。无效应边界往往通过对 PK、药效动力学或其他关于受变药的可用数据 (如最大耐受剂量) 分析得出的浓度-效应关系来确定; 若 DDI 临床试验研究结果中的系统暴露量变化的 90%CI 完全落在上述无效应边界范围之内, 则可认为不会出现具有显著临床意义的 DDI。在上述方法无法确定无效应边界的情况下, 或者当研究目的是使用指针底物来确定在研药物是否为促变药物时, 也可采用 80%~125% 作为默认的无效应边界; 若血液暴露比的 90%CI 完全落在 80%~125% 的等效性范围之内, 则认为不会出现具有显著临床意义的 DDI。

DDI 真实世界研究可用于进行 DDI 的评价, 但在新药研发初期无法开展此类大样本回顾性临床研究。当回顾性 DDI 真实世界研究结果为阳性, 需要讨论是否应开展前瞻性 RCT 以确认潜在 DDI; 即使回顾性 DDI 真实世界研究结果为阴性, 一般也不意味着得到了可用于说明书变更的有效信息。

在 DDI 临床研究中, 许多在研药物是 I 相代谢酶、II 相代谢酶或转运体的抑制剂或诱导剂。对于 CYP 酶抑制剂, 根据其对指针底物的影响, 可分为强效 (AUC 升高 ≥ 5 倍)、中效 (AUC 升高 ≥ 2 倍且 < 5 倍) 和弱效 (AUC 升高 ≥ 1.25 倍且 < 2 倍); 对于 CYP 诱导剂, 根据其对指针底物的影响, 可分为强效 (AUC 下降 $\geq 80\%$)、中效 (AUC 下降 $\geq 50\%$ 且 $< 80\%$) 和弱效 (AUC 下降 $\geq 20\%$ 且 $< 50\%$)。这些分类有助于评估在研药物与其他药物合用时的 DDI 临床显著性。目前, II 相代谢酶和转运体的 DDI 效应评价尚缺乏标准化分类系统。

7 结语与展望

本文结合具体案例, 系统回顾了 DDI 临床研究的现状。从独立或嵌套设计的 DDI 的 RCT 研究及其事后分析、基于健康医疗数据或自发呈报不良反应报告的 DDI 真实世界研究、DDI 文献研究以及 DDI 临床研究的内容和类型等方面进行了全面总结。此外, 本文还对 DDI 研究的最新进展进行了分析, 探讨了定量药理研究方法在识别、评估和预测 DDI 中的应用与挑战, 特别是随着数据分析技术和计算

机模拟方法的发展, DDI 的识别和管理正逐渐朝着更精确、个性化的方向迈进。由于篇幅限制, 本文主要聚焦于小分子化学药物的 DDI 临床研究, 以下几方面内容尚未展开探讨: (1) DDI 相关 RCT 和 RWS 的方案设计; (2) 其他类型药物的 DDI, 如治疗用生物制品、疫苗、中药和天然药物等; (3) DDI 所致临床效应中的治疗效果, 如奈玛特韦与 CYP3A 强抑制剂利托那韦联合使用, 通过降低奈玛特韦体内代谢速率增加其抗病毒疗效; (4) DDI 防控策略。

随着科学技术的不断进步, DDI 临床研究将朝着更加精准和个性化的方向发展, 结合细分种类或不同适应证领域药物的各自特点, 出台更有针对性的 DDI 临床实践指南或共识有望为患者和医务工作人员提供合理用药参考。此外, 未来 DDI 的体外实验数据、RCT 数据、健康医疗数据和不良反应自发报告系统数据的链接和共享, 以及 DDI 分析软件或人工智能大模型的深度开发, 将更有助于基于计算机模型的 DDI 研究发展, 以全面评估具体品种的 DDI 临床效应与患者获益风险, 为指导临床合理用药、保障公众用药安全提供科学的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 刘彦卿, 洪燕君, 曾苏. 代谢性药物-药物相互作用的研究进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2009, 38(2): 215-224.
Liu Y Q, Hong Y J, Zeng S. Recent advances in metabolism-based drug-drug interactions [J]. J Zhejiang Univ: Medical Sciences, 2009, 38(2): 215-224.

[2] 沙碧君, 周素凤, 王璐, 等. 药物相互作用临床研究方法及进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(9): 1037-1045.
Sha B J, Zhou S F, Wang L, et al. Methods and progress of clinical research on drug-drug interactions [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2019, 24(9): 1037-1045.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物相互作用研究技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2021-01-26). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e0293bfd34a7c44a93382776199101bb>.
Center for Drug Evaluation, NMPA. Technical Guidelines for Drug Interaction Studies (Trial Version) [EB/OL]. (2021-01-26). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e0293bfd34a7c44a93382776199101bb>.

[4] FDA announces plan to halt marketing of terfenadine [J].

Am J Health Syst Pharm, 1997, 54(4): 342.

[5] Roche. FDA announce new drug-interaction warnings for mibefradil [J]. Am J Health Syst Pharm, 1998, 55(3): 210.

[6] FDA. Clinical Drug Interaction Studies—Cytochrome P450 Enzyme and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-02-28). [2024-11-08]. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nlmuid-101767654-pdf>.

[7] 姚多祥, 修琪昆, 陈依军, 等. 药物相互作用的研究进展 [J]. 药物生物技术, 2018, 25(6): 546-550.
Yao D X, Xiu Q K, Chen Y J, et al. Research progress of drug interactions [J]. Pharm Biotechnol, 2018, 25(6): 546-550.

[8] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎直接抗病毒药物应用中的药物相互作用管理专家共识 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(9): 1855-1861.
Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on management of drug-drug interaction with direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C [J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(9): 1855-1861.

[9] FDA. *In Vivo* Drug Metabolism/Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling [EB/OL]. (1999-12). [2024-11-08]. <https://www.bspublications.net/9789352301669/pdf%20files/Drug%20metabolism%20and%20Interaction%20studies%20In%20Vivo.pdf>.

[10] FDA. *In Vitro* Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-01). [2024-11-08]. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nlmuid-101767646-pdf>.

[11] EMA. Note for guidance on the investigation on drug interactions [EB/OL]. (1997-12-17). [2024-11-08]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-investigation-drug-interactions_en.pdf.

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物相互作用研究指导原则 [EB/OL]. (2012-05-15). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=fce50a6645e5d87c6aaa467c6c83594f>.
Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidance for Drug Interaction Studies [EB/OL]. (2012-05-15). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=fce50a6645e5d87c6aaa467c6c83594f>.

- 94f.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 模型引导的药品研发技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-31). [2024-11-08] <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e0651af6eba8cc2f5f31efb7add1f0a0>. Center for Drug Evaluation, NMPA. Technical Guidelines for Model-Informed Drug Development [EB/OL]. (2020-12-31). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=e0651af6eba8cc2f5f31efb7add1f0a0>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10). [2024-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20060510010101566.html>. Center for Drug Evaluation, NMPA. Rules for the Standardization of Instructions for Chemical Drugs and Therapeutic Biological Products [EB/OL]. (2006-05-10). [2024-11-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20060510010101566.html>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物真实世界研究设计与方案框架指导原则 (试行) [EB/OL]. (2023-02-16). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=684f09aecdd4fb1e3c39134b2c915c4b>. Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidelines for the Design and Protocol Framework of Drug Real-World Studies (Trial Version). [EB/OL]. (2023-02-16). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=684f09aecdd4fb1e3c39134b2c915c4b>.
- [16] Lin L, Zhang Y F, Straus W, et al. Integrative analysis of randomized clinical trial and observational study data to inform post-marketing safety decision-making [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2022, 56(3): 423-432.
- [17] 刘括, 孙殿钦, 廖星, 等. 随机对照试验偏倚风险评估工具 2.0 修订版解读 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(3): 284-291. Liu K, Sun D Q, Liao X, et al. Interpretation of the risk of bias assessment tool for randomized controlled trials revision 2.0 [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2019, 11(3): 284-291.
- [18] Li X Y, Wang Y, Zhu X H, et al. Clinical study of drug-drug interaction between omeprazole and pyrotinib after meal [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(5): 2349-2358.
- [19] Ren S, Vishwanathan K, Cantarini M, et al. Clinical evaluation of the potential drug-drug interactions of savolitinib: Interaction with rifampicin, itraconazole, famotidine or midazolam [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(2): 655-668.
- [20] Pope L E, Schoedel K A, Bartlett C, et al. A study of potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between dextromethorphan/quinidine and memantine in healthy volunteers [J]. *Clin Drug Investig*, 2012, 32(8): e1-15.
- [21] Tran H T, Zinner R G, Blumenschein G R J, et al. Pharmacokinetic study of the phase III, randomized, double-blind, multicenter trial (TRIBUTE) of paclitaxel and carboplatin combined with erlotinib or placebo in patients with advanced non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(3): 499-505.
- [22] Sabo J P, Lamson M J, Leitz G, et al. Pharmacokinetics of nevirapine and lamivudine in patients with HIV-1 infection [J]. *AAPS PharmSci*, 2000, 2(1): E1.
- [23] Quach N E, Yang K, Chen R H, et al. Post-hoc power analysis: A conceptually valid approach for power based on observed study data [J]. *Gen Psychiatr*, 2022, 35(4): e100764.
- [24] Sechaud R, Sinclair K, Grosch K, et al. Evaluation of drug-drug interactions between midostaurin and strong CYP3A4 inhibitors in patients with FLT-3-mutated acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2022, 90(1): 19-27.
- [25] 侯永芳, 宋海波, 刘红亮, 等. 基于中国医院药物警戒系统开展主动监测的实践与探讨 [J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(4): 212-214. Hou Y F, Song H B, Liu H L, et al. Practice and discussion on active surveillance by China hospital pharmacovigilance system [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2019, 16(4): 212-214.
- [26] 王雯, 刘梅, 何俏, 等. 基于常规收集健康医疗数据的上市药品安全性评价研究设计和分析技术专家共识 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(1): 7-12. Wang W, Liu M, He Q, et al. Expert consensus on design and statistical analysis to evaluate drug safety using routinely collected health data [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2022, 19(1): 7-12.
- [27] 魏安华, 李文静, 黄妍. 某三甲医院达比加群酯潜在药物相互作用的回顾性研究 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(11): 1243-1249. Wei A H, Li W J, Huang Y. A retrospective study of potential drug-drug interactions of dabigatran etexilate in a tertiary hospital [J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2023, 32(11): 1243-1249.
- [28] 刘璐, 钱文, 王芳, 等. 老年住院患者潜在具有临床意义的药物相互作用: 一项横断面研究 [J/OL]. *中国医院药学杂志*, 2024, <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20240822.1844.004>.
- Liu L, Qian W, Wang F, et al. Potentially clinically

- significant drug-drug interactions in elderly inpatients: A cross-sectional study [J/OL]. *Chin J Hosp Pharm*, 2024, <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20240822.1844.004>.
- [29] 林艳花, 吕小群, 任伟芳, 等. 360 例严重药品不良反应和药物相互作用的分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(5): 696-701.
- Lin Y H, Lyu X Q, Ren W F, et al. Analysis of severe adverse drug reactions and drug interactions in 360 cases [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2024, 41(5): 696-701.
- [30] Ma J L, Liu Y X, Sun Y Y, et al. Increased pneumonia risk associated with concomitant use of inhaled corticosteroids and benzodiazepines: A pharmacovigilance analysis [J]. *Lung*, 2024, 202(5): 673-681.
- [31] Abou Kaoud M, Nissan R, Segev A, et al. Levetiracetam interaction with direct oral anticoagulants: A pharmacovigilance study [J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(12): 1111-1121.
- [32] 焦正, 李新刚, 尚德为, 等. 模型引导的精准用药: 中国专家共识 (2021 版) [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(11): 1215-1228.
- Jiao Z, Li X G, Shang D W, et al. Model informed precision dosing: China expert consensus report [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 26(11): 1215-1228.
- [33] Jin Z P, He Q F, Zhu X, et al. Application of physiologically based pharmacokinetic modelling for the prediction of drug-drug interactions involving anlotinib as a perpetrator of cytochrome P450 enzymes [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 130(5): 592-605.
- [34] FDA. Population Pharmacokinetics Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-02). [2024-11-08]. <https://www.fda.gov/media/128793/download>.
- [35] 国家药品监督管理局药品审评中心. 群体药代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-31). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a8ad0773aa5f4055fa9a51dfcdb86a4d>.
- Center for Drug Evaluation, NMPA. Technical Guidelines for Population Pharmacokinetics Studies [EB/OL]. (2020-12-31). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a8ad0773aa5f4055fa9a51dfcdb86a4d>.
- [36] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则 [EB/OL]. (2023-03-28). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=05491ca1e5d56557219001c3c08cc0c5>.
- Center for Drug Evaluation, NMPA. Technical Guidelines for PBPK Models in Pediatric Drug Development [EB/OL]. (2023-03-28). [2024-11-08]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=05491ca1e5d56557219001c3c08cc0c5>.
- [37] Ryu J Y, Kim H U, Lee S Y. Deep learning improves prediction of drug-drug and drug-food interactions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(18): E4304-E4311.
- [38] 李龙杰, 计佩影, 郑澳乐, 等. 人工智能结合生理药代动力学模型的研究进展 [J]. *药学报*, 2024, 59(9): 2491-2498.
- Li L J, Ji P Y, Zheng A L, et al. Research progress of artificial intelligence combined with physiologically based pharmacokinetic models [J]. *Acta Pharm Sin*, 2024, 59(9): 2491-2498.
- [39] 陈文君, 阮邹荣, 相小强. 生理药代动力学模型的发展应用动态及其与其他建模方法的融合 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(3): 299-305.
- Chen W J, Ruan Z R, Xiang X Q. Development and application progress of physiologically based pharmacokinetic modeling and its combined use with other modeling methods [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 25(3): 299-305.
- [40] de Zwart L, Snoeys J, Jong J D, et al. Ibrutinib dosing strategies based on interaction potential of CYP3A4 perpetrators using physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 100(5): 548-557.
- [41] Filppula A M, Neuvonen M, Laitila J, et al. Autoinhibition of CYP3A4 leads to important role of CYP2C8 in imatinib metabolism: Variability in CYP2C8 activity may alter plasma concentrations and response [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(1): 50-59.
- [42] Freise K J, Shebley M, Salem A H. Quantitative prediction of the effect of CYP3A inhibitors and inducers on venetoclax pharmacokinetics using a physiologically based pharmacokinetic model [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(6): 796-804.
- [43] Mao J L, Johnson T R, Shen Z Z, et al. Prediction of crizotinib-midazolam interaction using the Simcyp population-based simulator: Comparison of CYP3A time-dependent inhibition between human liver microsomes versus hepatocytes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(2): 343-352.
- [44] Narayanan R, Hoffmann M, Kumar G, et al. Application of a “fit for purpose” PBPK model to investigate the CYP3A4 induction potential of enzalutamide [J]. *Drug Metab Lett*, 2016, 10(3): 172-179.
- [45] Posada M M, Bacon J A, Schneck K B, et al. Prediction of renal transporter mediated drug-drug interactions for pemetrexed using physiologically based pharmacokinetic

- modeling [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(3): 325-334.
- [46] Sacheng T, Na-Bangchang K, Karbwang J. Utility of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling in oncology drug development and its accuracy: A systematic review [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(11): 1365-1376.
- [47] FDA. Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications. 2003.
- [48] 李梦雪, 何杰, 余霞霞, 等. 利妥昔单抗群体药代动力学研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(4): 468-474.
- Li M X, He J, Yu X X, et al. Research progress in population pharmacokinetics of rituximab [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2023, 28(4): 468-474.
- [49] Barcelo C, Aouri M, Courlet P, et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir: Influence of drug-drug interactions in a real-life setting [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(9): 2690-2697.
- [50] Lee G, Park C, Ahn J. Novel deep learning model for more accurate prediction of drug-drug interaction effects [J]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(1): 415.
- [51] Abramson J, Adler J, Dunger J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with Alpha Fold 3 [J]. *Nature*, 2024, 630(8016): 493-500.
- [52] Duan J Z, Jackson A J, Zhao P. Bioavailability considerations in evaluating drug-drug interactions using the population pharmacokinetic approach [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(7): 1087-1100.
- [53] Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2004, 61(4): 380-385.
- [54] Bossaer J B, Eskens D, Gardner A. Sensitivity and specificity of drug interaction databases to detect interactions with recently approved oral antineoplastics [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(1): 82-86.
- [55] Kongsholm G G, Nielsen A K T, Damkier P. Drug interaction databases in medical literature: Transparency of ownership, funding, classification algorithms, level of documentation, and staff qualifications. A systematic review [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(11): 1397-1402.
- [56] Schwier N C, Cornelio C K, Boylan P M. A systematic review of the drug-drug interaction between statins and colchicine: Patient characteristics, etiologies, and clinical management strategies [J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(4): 320-333.
- [57] Villa Zapata L, Hansten P D, Panic J, et al. Risk of bleeding with exposure to warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(7): 1066-1074.

[责任编辑 刘东博]