

扎那米韦治疗甲型流感临床研究进展

任艺珊^{1*}, 郭春艳², 徐翠香^{1,2#}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²陕西省人民医院中心实验室, 陕西 西安

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月24日

摘要

甲型流感病毒因其高变异性和传播能力, 能够引起全球性的大流行。目前, 抗流感病毒药物是临床治疗流感的主要手段, 这些药物通过阻断病毒的进入、复制和释放等环节发挥抗病毒作用。然而, 流感病毒的变异和逃避免疫系统的能力促使科研人员不断分析新的甲型流感抗病毒药物。扎那米韦是一种有效的神经氨酸酶抑制剂, 通过抑制病毒从宿主细胞中释放, 从而限制其在体内的传播。随着流感病毒的不断变异和耐药性的增加, 单一药物的治疗方案已经不足以应对当前的流感挑战。因此, 开发与扎那米韦等神经氨酸酶抑制剂联合使用, 成为当前抗流感药物研发的热点。本文综述了扎那米韦在治疗甲型流感方面的临床研究进展, 重点关注了其对流感治疗作用, 期望对流感临床药学应用发展提供新的用药治疗参考。

关键词

扎那米韦, 甲型流感, 抗病毒药物, 神经氨酸酶抑制剂

Progress in Clinical Studies of Zanamivir in the Treatment of Influenza A

Yishan Ren^{1*}, Chunyan Guo², Cuixiang Xu^{1,2#}

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital Central Laboratory, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 24th, 2025

Abstract

Influenza A viruses are capable of causing a global pandemic due to their high mutability and

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 任艺珊, 郭春艳, 徐翠香. 扎那米韦治疗甲型流感临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 806-812.
DOI: 10.12677/acm.2025.152410

transmissibility. Currently, anti-influenza virus drugs are the mainstay of clinical treatment for influenza, and these drugs exert their antiviral effects by blocking the entry, replication, and release of the virus. However, the ability of influenza viruses to mutate and evade the immune system has prompted researchers to continuously analyze new influenza A antiviral drugs. Zanamivir is a potent neuraminidase inhibitor that works by inhibiting the release of the virus from host cells, thereby limiting its spread through the body. As influenza viruses continue to mutate and increase drug resistance, single-drug regimens are no longer sufficient to meet the current influenza challenge. Therefore, the development of combinations with neuraminidase inhibitors, such as zanamivir, has become a hot topic in current anti-influenza drug development. This article reviews the clinical research progress of zanamivir in the treatment of influenza A, focusing on its therapeutic effect on influenza, and expects to provide new references for the development of influenza clinical pharmacy applications for drug therapy.

Keywords

Zanamivir, Influenza A, Antiviral Drugs, Neuraminidase Inhibitors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲型流感(Influenza A)是一种由甲型流感病毒引起的急性呼吸道传染病,具有广泛的流行性、强传染性和高发病率[1] [2]。目前,治疗甲型流感的药物主要包括神经氨酸酶抑制剂(Nais),如扎那米韦(Zanamivir)、奥司他韦(Oseltamivir)等。这些药物通过抑制流感病毒的神经氨酸酶活性,阻止病毒从宿主细胞中释放,从而限制其在体内的传播,减轻症状并缩短病程。近年来,随着流感病毒变异株的出现,扎那米韦的抗病毒谱和耐药性研究成为了药物开发的重点[3]。该药物通过抑制流感病毒的神经氨酸酶,阻止病毒从宿主细胞中释放,从而限制其在体内的传播[4]。临床研究表明,扎那米韦在感染发生后的48小时内使用,能显著缩短病程,减轻症状[5]。本文将针对在使用扎那米韦药物治疗甲型流感的临床治疗进行综述,为甲型流感抗病毒治疗提供新的视角。

2. 扎那米韦在甲型流感治疗中应用

2.1. 甲型流感的概述

甲型流感病毒(Influenza A Virus, IAV)是有包膜的单股负链 RNA 病毒,基因组由 8 股 RNA 片段组成[6]。IAV 宿主分布广泛,变异性强且传染性高,易导致全球性流感大爆发[7]。甲型流感病毒容易发生变异,因此可以人传染人,具有很高的发病率,但死亡率相对较低。其症状与普通流感相似,包括发热、咳嗽、喉痛、身体疼痛、头痛、发冷和疲劳等。部分患者可能会出现腹泻或呕吐、肌肉痛或疲倦、眼睛发红等症状。甲型 H1N1 流感的潜伏期通常为 1 到 3 天,最长可达 7 天。在某些情况下,患者病情可能迅速发展,出现严重肺炎、急性呼吸窘迫综合征、全血细胞减少、多器官损伤等并发症[8]。甲型流感人群普遍易感,但某些人群如孕妇、慢性病患者、肥胖者、幼儿和老年人等属于高危人群。

甲型流感病毒的结构特点使得它能够迅速适应宿主环境,从而产生新的病毒株,这也是流感大流行的主要原因之一[9]。由于甲型流感病毒容易发生抗原漂移和抗原重排,使得病毒能够逃避人体免疫系统的识别,从而造成周期性的流行。这种高度的变异性要求公共卫生部门和研究机构不断监测病毒株的变

化,以便及时更新疫苗和治疗策略。在临床治疗方面,抗病毒药物如扎那米韦、奥司他韦等神经氨酸酶抑制剂是常用的治疗手段。这些药物能够有效抑制病毒的复制和释放,从而减轻症状、缩短病程并降低并发症的风险。然而,随着抗病毒药物的使用,病毒耐药性的问题也逐渐显现,这要求科研人员不断探索新的治疗方法和药物。

2.2. 扎那米韦在甲型流感的疗效分析

扎那米韦通常以雾化的形式给药,这种方式可以使药物分子直接到达患者的鼻腔、呼吸道等部位,快速缓解鼻塞、流鼻涕、打喷嚏和咳嗽等症状[10]。扎那米韦是通过抑制 NA 的活性,阻断病毒释放到宿主细胞外,从而发挥抗病毒作用。Gao 等[11]临床研究表明,扎那米韦可以有效预防和治疗甲型流感,特别是在季节性流感爆发期间。扎那米韦的吸入给药方式使其易于被患者接受,且与其他抗病毒药物相比,其耐药性较低。随着流感病毒的不断变异,新型流感病毒株的出现以及耐药性的增加,单一药物的治疗方案已经不足以应对当前的流感挑战[12]。扎那米韦主要适用于 7 岁及以上的流感病例,推荐剂量为每日两次,每次 10 mg,疗程为 5 天,重症患者的疗程可延长至 10 天。但扎那米韦有致患者支气管痉挛的风险,不适用于合并哮喘的流感病例。

2.3. 扎那米韦在甲型流感的安全性分析

2.3.1. 扎那米韦的作用

扎那米韦是一种神经氨酸酶抑制剂,用于成人和 7 岁以上儿童的流感预防和治疗,它可以缩短成人流感症状的持续时间,但对于减少儿童流感的持续时间效果不明显。这种药物通过干扰流感病毒微粒的释放,从而抑制病毒的复制和传播,在治疗甲型流感病毒(IAV)感染中扮演着重要角色。曹鸿鹏等[13]临床研究表明,扎那米韦能够有效抑制 IAV 的神经氨酸酶活性,从而阻止病毒从宿主细胞中释放,减少病毒在体内的传播。在治疗重症甲型流感患者时,扎那米韦的应用可以降低并发症的风险,如呼吸衰竭和肺炎,尤其是在感染初期使用,能够显著提高治疗效果。Wieringa [14]等一项针对扎那米韦的临床研究发现,对于轻至中度 IAV 感染,扎那米韦能够缓解症状并缩短病程。

2.3.2. 并发症和风险

有的研究表明,虽然扎那米韦可以缩短成人流感症状的缓解时间,从而减少实验室确诊的有症状流感患者比例,但并没有证据表明它可以减少流感患者的并发症、住院或死亡风险。这可能是因为扎那米韦的生物利用度较低,其有害作用相对轻微(除了支气管痉挛)。牛津大学的一项研究[15]发现,扎那米韦可以缩短成人流感症状的缓解时间,从而减少实验室确诊的有症状流感患者比例。然而,并没有证据表明扎那米韦能够减少流感患者的并发症、住院或死亡风险。这可能是由于其生物利用度较低,且除了支气管痉挛外,其有害作用相对轻微。以上研究表明,扎那米韦在预防和治疗甲型流感方面具有一定的效果,但其在减少并发症、住院和死亡风险方面的作用仍然有限,需要更多的研究来进一步验证其疗效。

2.3.3. 不良反应

2009 年,英国药品和健康产品管理局(MHRA)收到的关于扎那米韦的不良反应报告表明,不良反应或流感样疾病的体征和症状相符。这两种药物均未发现新的安全问题,因此无需修改产品安全性信息。尽管扎那米韦在治疗流感相关性脑病(IAE)等严重并发症方面尚无特异性治疗,但其在抗病毒治疗中的作用不容忽视,有助于改善患者预后并降低流感并发症的风险。扎那米韦与其他几种抗病毒药物如奥司他韦、拉尼米韦和玛巴洛沙韦在预防季节性流感方面是有效的。这些药物在暴露于季节性流感后立即使用(如 48 小时内),可以显著降低个体罹患症状性流感的风险[16]。尽管扎那米韦等药物在治疗流感方面有效,但流感病毒的快速突变特性使其逐渐对传统抗病毒药物产生耐药性。因此,开发更多针对流感病毒

感染的治疗药物仍然非常必要。对于免疫抑制患者等特殊人群，流感病毒的治疗策略及耐药性问题需要特别注意，这类患者对抗病毒药物容易产生耐药性。

2.4. 扎那米韦在甲型流感耐药性

2.4.1. 耐药性的发展

神经氨酸酶抑制剂，包括扎那米韦，是目前全球范围内用于管理流感的有效抗病毒药物。但由于流感病毒的快速变异特性，这些药物逐渐出现了耐药性。在丹麦进行的一项研究中[16]，对免疫功能低下的患者进行了长期抗病毒治疗，这导致了甲型流感(H1N1)Pdm09 病毒对奥司他韦和扎那米韦的多药耐药性发展。这项研究揭示了在六个月的治疗期间，病毒对这两种药物的耐药性突变。此外，元科阳等[17]研究指出，目前临床上广泛使用的神经氨酸酶抑制剂耐药株逐渐出现，为流感的防治带来了困难。该研究对流感病毒结构特点、耐药分子机制、耐药株流行现状和耐药性检测方法进行了研究，旨在为今后的流感病毒耐药性研究和临床用药提供参考。包佳琪等[18]对近年来新提出的小分子抗流感病毒药物，包括长效神经氨酸酶抑制剂拉尼米韦等，并简要介绍了药物的药理作用以及最新的临床试验结果。这些研究对未来流感治疗的研究进行了展望，为今后抗流感病毒药物的研发提供了参考。

2.4.2. 临床耐药性分析

在针对静脉注射扎那米韦的 III 期研究中，使用下一代测序(NGS)技术分析了耐药性变异的存在[19]。研究发现，在治疗过程中出现了十个耐药性替代品，其中两个是在治疗紧急情况下被检测到的。这些突变对临床反应的影响很难描述，因为所有分离出这些变异体的患者都取得了成功的临床结果。流感感染会导致大量的发病率和死亡率。监管机构建议在抗流感药物开发过程中监测耐药性。监管机构的另一项要求是检查具有抗性替代的少数物种的氨基酸序列。当在基线奥司他韦耐药性极低的人群中进行研究时，发现静脉注射扎那米韦(IVZ)在住院患者中与口服奥司他韦相似，但并不优于口服奥司他韦。当不首选口服抗病毒治疗或奥司他韦耐药性增加时，IVZ 为危重患者提供了一种有效的替代方案。尽管在治疗过程中发现了耐药性变异，但这些变异对临床反应的影响似乎很小。这些研究结果强调了持续监测和分析耐药性变异的重要性，以及开发新的抗病毒药物和治疗策略的必要性。

2.4.3. 交叉敏感性分析

神经氨酸酶抑制剂是一线抗流感病毒药物，包括扎那米韦等，它们在临床上广泛使用。耐药株的出现使得流感的防治变得更加困难。流感病毒的结构特点、耐药分子机制、耐药株的流行现状以及耐药性的检测方法都在研究中。研究指出，流感病毒对一线抗流感病毒药物，如神经氨酸酶抑制剂(包括扎那米韦)的耐药株逐渐出现，这对流感的防治构成了挑战[20]。这两种病毒都带有 NA I223V 突变。此外，从 2009 年开始，在 18 种统计非异常病毒中发现了 N Y155H 突变，对病毒的敏感性没有影响。研究表明这种耐药性正在逐渐出现，并对流感的防治构成挑战[21]。

2.5. 与其他药物联合治疗甲型流感

扎那米韦属于神经氨酸酶抑制剂(Neuraminidase Inhibitors, Nais)，这类药物通过抑制流感病毒表面神经氨酸酶的活性，阻止病毒从被感染的细胞中释放，从而阻止感染新的宿主细胞。与其他药物联合应用具有一定效果，如 Baker 等[22]在一项研究中，比较了玛巴洛沙韦与奥司他韦的疗效。结果显示，玛巴洛沙韦在缓解流感症状的时间上与奥司他韦相当，但在降低病毒载量方面明显优于奥司他韦及安慰剂组。这表明玛巴洛沙韦和奥司他韦可能存在一定的互补作用。Lee 等[23]研究通过将扎那米韦与聚-L-谷氨酰胺共价结合，开发了一种新型的药物。这种结合能够显著提高抗流感病毒的活性，尤其是在协同抑制流感病毒感染的早期和晚期方面。Schergger 等[24]研究指出联合使用扎那米韦、奥司他韦、拉尼米韦或玛巴

洛沙韦进行预防 IAV，可能会降低重症高危人群感染有症状季节性流感的风险。这表明扎那米韦在预防流感方面也具有一定的效果。Liu 等[25]最新的临床研究表明，扎那米韦联合单克隆抗体在治疗 IAV 感染时，能够有效缩短病程，减轻症状，尤其是在感染初期使用。

在一项由 Koszalka 等[26]研究中评估了扎那米韦、克拉霉素和氟芬那酸(FFA)三种药物联合使用对甲型流感病毒(H1N1)感染的治疗效果。这项研究发现，扎那米韦与克拉霉素或 FFA 联合使用时，其抗病毒活性得到了增强。在小鼠挑战模型中，这种三重联合治疗显著提高了严重流感小鼠的生存率。一项临床研究探讨了喜炎平注射液联合扎那米韦治疗甲型 H1N1 流感的疗效[27]。在一项研究中，氟芬那酸、克拉霉素和扎那米韦的三重组合在小鼠严重流感的治疗中显示出改善存活率的潜力[28]。这表明这种药物组合可能对治疗流感有效，尽管这些结果需要进一步的临床验证。对于免疫抑制患者，如恶性肿瘤化疗、造血干细胞移植、实体器官移植等患者，流感病毒感染的治疗策略及耐药性是一个重要的研究领域。这些患者由于免疫系统功能下降，可能需要特别的治疗方案。以上研究表明，扎那米韦与其他药物联合使用可能是治疗甲型流感的有效方法，尤其是在传统治疗方法效果不佳的情况下。然而，这些研究大多是在实验室或动物模型中进行的，因此需要在临床试验中进一步验证这些联合治疗的有效性和安全性。扎那米韦作为治疗甲型流感的有效药物之一，在临床应用上与其他药物联合应用显示出了一定的效果。同时，与其他药物如奥司他韦或玛巴洛沙韦的联合使用，可能进一步增强其疗效。

3. 扎那米韦治疗甲型流感的应用前景

扎那米韦在治疗甲型流感(IAV)的临床研究中取得了显著进展，近年来在治疗和预防甲型流感病毒感染方面发挥了重要作用。在预防甲型流感的过程中，除了疫苗，单克隆抗体的开发也显示出了巨大的潜力。扎那米韦作为一种神经氨酸酶抑制剂，其作用机制与单克隆抗体不同，但两者在治疗流感方面可以互为补充。扎那米韦的研发将侧重于增强其广谱性和长效性，以应对新出现的病毒株。针对 IBV 的特异性单克隆抗体 46B8 和 C12G6 能够介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)，这种作用机制与扎那米韦的抑制神经氨酸酶活性相结合，可能会为流感治疗提供更全面的保护。近年来，研究人员提出了一些新型的抗流感病毒药物，包括长效神经氨酸酶抑制剂、新型病毒聚合酶抑制剂等。这些药物的药理作用和临床试验结果为未来流感治疗的研究提供了参考。扎那米韦等抗病毒药物的研发和应用仍然是预防和治疗流感的重要手段。目前，有多种新型小分子抗流感病毒药物陆续投入临床，包括长效神经氨酸酶抑制剂、新型病毒聚合酶抑制剂、病毒核蛋白抑制剂和血凝素抑制剂等，这些药物的研发为未来流感治疗提供了新的可能性。

4. 小结

扎那米韦是一种有效的神经氨酸酶抑制剂，用于治疗甲型流感病毒感染。扎那米韦在轻至中度 IAV 感染中能够缓解症状并缩短病程，尤其在感染初期使用效果显著。但对于重症甲型流感患者，扎那米韦在治疗流感相关性脑病等严重并发症方面的特异性治疗效果尚不明确。扎那米韦的副作用相对较低，但仍需在临床使用中加强监测和管理，以确保患者安全。同时，随着流感病毒的不断变异和耐药性的增加，单一药物的治疗方案已经不足以应对当前的流感挑战。因此，开发针对 HA 的新型单克隆抗体药物，与扎那米韦等神经氨酸酶抑制剂联合使用，成为当前抗流感药物研发的热点。扎那米韦与其他药物如奥司他韦或玛巴洛沙韦的联合使用，可能进一步增强其疗效。未来的研究将继续探索扎那米韦在临床上的最佳使用策略，以及与其他治疗手段的协同作用，以期流感患者提供更有效的治疗方案。但扎那米韦在治疗甲型流感方面有其局限性，需要综合考虑其疗效、安全性、耐药性以及经济因素，随着流感病毒的不断变异，研发新的抗流感药物和策略仍然是非常重要的。

基金项目

陕西省重点研发计划一般项目(项目编号: 2024SF-YBXM-156)、陕西省创新能力支持计划(项目编号: 2024RS-CXTD-84)、陕西省卫生高层次人才培养计划、陕西省人民医院顶尖人才计划(项目编号: 2021BJ-07)。

参考文献

- [1] 李周平, 刘音, 薛晓艳. 甲型流感病毒研究回顾及进展[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(3): 1-12.
- [2] 张梦怡, 李岚舒, 黄维金, 等. 甲型流感病毒 H3N2 抗原进化研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2023, 43(6): 479-484.
- [3] 刘妮, 徐志. 扎那米韦的合成及临床应用进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2020, 41(5): 347-353.
- [4] 张晓晗, 李行舟, 郭长彬. 流感病毒 RNA 碱性聚合酶-2 抑制剂的研究进展[J]. 首都师范大学学报(自然科学版), 2024, 45(3): 157-171.
- [5] 包佳琪, 王晓晨, 邹迁达, 等. 流感病毒对神经氨酸酶抑制剂耐药性的研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(6): 473-480.
- [6] Javanian, M., Barary, M., Ghebrehewet, S., Koppolu, V., Vasigala, V. and Ebrahimpour, S. (2021) A Brief Review of Influenza Virus Infection. *Journal of Medical Virology*, **93**, 4638-4646. <https://doi.org/10.1002/jmv.26990>
- [7] Wang, M., Hao, M., Huangfu, Y., Yang, K., Zhang, X., Zhang, Y., *et al.* (2023) A Universal Aptamer for Influenza A Viruses: Selection, Recognition, and Infection Inhibition. *ACS Pharmacology & Translational Science*, **7**, 249-258. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.3c00258>
- [8] 甲型 H1N1 流感传播途径[J]. 中国地方病防治杂志, 2013, 28(1): 10.
- [9] 潘明磊. 甲型流感病毒基因组 RNA 序列与结构特征影响病毒复制的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [10] 薛涛, 黄乐冉, 杨建龙, 等. 扎那米韦粉雾剂的研制[J]. 师范大学学报(自然科学版), 2023, 17(2): 45-76.
- [11] Gao, Y., Guyatt, G., Uyeki, T.M., Liu, M., Chen, Y., Zhao, Y., *et al.* (2024) Antivirals for Treatment of Severe Influenza: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *The Lancet*, **404**, 753-763. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01307-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01307-2)
- [12] 中国研究型医院学会感染与炎症放射学专业委员会, 中华医学会放射学分会传染病学组, 中国科技产业化促进会数字健康专业委员会, 等. 甲型 H1N1 流感重症肺炎影像诊断中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023(33): 2571-2578.
- [13] 曹鸿鹏, 陶佩珍, 杜冠华. 扎那米韦等对流感病毒神经氨酸酶的抑制作用[J]. 医药导报, 2002, 21(7): 401-403.
- [14] Wieringa, A., ter Horst, P.G., Wagenvoort, G.H., Koch, B.C. and Haringman, J.J. (2023) Pharmacokinetics of Zanamivir in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antiviral Therapy*, **28**, 1-5. <https://doi.org/10.1177/13596535221150746>
- [15] 张萌, 唐军, 何洋, 等. 2009 年 H1N1 全球大流行孕产妇和儿童感染患者流行病学特征的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(6): 661-671.
- [16] Zhao, Y., Gao, Y., Guyatt, G., Uyeki, T.M., Liu, P., Liu, M., *et al.* (2024) Antivirals for Post-Exposure Prophylaxis of Influenza: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *The Lancet*, **404**, 764-772. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01357-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01357-6)
- [17] Trebbien, R., Pedersen, S.S., Vorborg, K., Franck, K.T. and Fischer, T.K. (2017) Development of Oseltamivir and Zanamivir Resistance in Influenza A(H1N1)pdm09 Virus, Denmark, 2014. *Eurosurveillance*, **22**, 30445. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2017.22.3.30445>
- [18] 元科阳, 廖洪梅, 李东林. 神经氨酸酶抑制剂类抗流感病毒药物的研究进展[J]. 抗感染药学, 2022, 19(7): 938-942.
- [19] 包佳琪, 王晓晨, 邹迁达, 等. 流感病毒对神经氨酸酶抑制剂耐药性的研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(6): 473-480.
- [20] 姜彩肖, 韩光跃, 李岩, 等. 2017-2020 年流感流行季节河北省甲型 H1N1 流感病毒耐药性及耐药基因分析[J]. 疾病监测, 2021, 36(10): 1081-1085.
- [21] 邓斐, 王慎骄, 余慧燕, 等. 2022-2023 年江苏省 H3N2 流感病毒分子特征及耐药性分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2024, 40(9): 848-854.

-
- [22] Baker, J., Block, S.L., Matharu, B., Burleigh Macutkiewicz, L., Wildum, S., Dimonaco, S., *et al.* (2020) Baloxavir Marboxil Single-Dose Treatment in Influenza-Infected Children: A Randomized, Double-Blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2). *Pediatric Infectious Disease Journal*, **39**, 700-705. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002747>
- [23] Lee, C.M., Weight, A.K., Haldar, J., Wang, L., Klibanov, A.M. and Chen, J. (2012) Polymer-attached Zanamivir Inhibits Synergistically Both Early and Late Stages of Influenza Virus Infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, 20385-20390. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219155109>
- [24] Scherger, S.J. and Kalil, A.C. (2024) In Persons Exposed to Influenza, Zanamivir, Oseltamivir, Laninamivir, and Baloxavir Reduce Symptomatic Seasonal Influenza. *Annals of Internal Medicine*, **177**, JC134. <https://doi.org/10.7326/annals-24-03197-jc>
- [25] Liu, X., Balligand, T., Carpenet, C. and Ploegh, H.L. (2023) An Armed Anti-Immunoglobulin Light Chain Nanobody Protects Mice against Influenza a and B Infections. *Science Immunology*, **8**, eadg9459. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adg9459>
- [26] Koszalka, P., Subbarao, K. and Baz, M. (2022) Preclinical and Clinical Developments for Combination Treatment of Influenza. *PLOS Pathogens*, **18**, e1010481. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010481>
- [27] 冯晓敏. 喜炎平注射液联合扎那米韦治疗甲型 H1N1 流感的临床研究[J]. 北方药学, 2017, 14(2): 119-120.
- [28] Lee, A.C.Y., To, K.K.W., Zhang, A.J.X., Zhu, H., Li, C., Zhang, R.R., *et al.* (2018) Triple Combination of FDA-Approved Drugs Including Flufenamic Acid, Clarithromycin and Zanamivir Improves Survival of Severe Influenza in Mice. *Archives of Virology*, **163**, 2349-2358. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3852-4>