

· 标准与规范 ·

流行性感病毒药物治疗与预防应用 中国专家共识

中华医学会呼吸病学分会 中华医学会儿科学分会

流行性感病毒(简称流感)病毒属于正黏病毒科(Orthomyxoviridae),大多呈球形颗粒状,根据病毒核蛋白和基质蛋白抗原分为甲、乙、丙三型^[1]。甲型流感病毒根据其表面血凝素和神经氨酸酶的不同分成多个亚型,目前已发现的血凝素有 16 个亚型(H1~H16),神经氨酸酶有 9 个亚型(N1~N9)^[1],在人类中流行的主要是甲型 H1N1 和甲型 H3N2 亚型^[2];乙型和丙型流感病毒均仅有一个抗原亚型,且宿主种类有限,较少发生流感大流行^[3-4]。

流感流行病学最显著的特点为:突然暴发、迅速扩散,造成不同程度的流行,具有季节性,发病率高^[1]。全球每年有 5%~10% 的成人和 20%~30% 的儿童发生流感^[5],大部分流感患者可以自愈,但也可出现肺炎、脑炎或心肌炎等严重并发症。据估计,全球每年有 300 万~500 万例重症流感,导致 25 万~50 万患者死亡^[6-8]。我国季节性流感疾病负担调查显示,2003—2008 年我国北方和南方每年由流感引起的超额死亡率分别为 18.0/10 万和 11.3/10 万,其中死于呼吸和循环系统疾病者达 49.2% 和 46.2%^[9]。2009 年全球爆发新甲型 H1N1 流感疫情,住院患者中有 40%~66% 影像学检查显示有肺炎,其中有 22.9%~42.0% 可能进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS),全部住院患者的病死率为 2.7%~11.0%^[10-13]。

近年来,我国还先后出现了 H5N1 及 H7N9 禽流感疫情,截至 2015 年 2 月 23 日,我国共报告 571 例人感染甲型 H7N9 禽流感确诊病例,其中 212 例(41%)死亡^[14]。同时有散发 H10N8^[15]、H5N6^[16] 禽流感病毒感染患者报道,且多为重症。

世界卫生组织(WHO)发布的新甲型 H1N1 流感及其他流感药物干预指南、我国卫生与计划生育

委员会发布的《流行性感病毒诊断与治疗指南(2011 年版)》^[1] 以及《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2014 年版)》^[17] 均推荐并强调早期使用抗病毒药物治疗流感,但鉴于目前流感多发及重症病例频发的形势,临床实践中流感抗病毒药物的早期诊治策略尚不明确,尤其是对于高危人群如婴幼儿、妊娠女性、老年人(年龄≥65 岁)、重症患者等的治疗策略缺乏规范。为此,中华医学会呼吸病学分会及中华医学会儿科学分会组织专家撰写此共识,以规范抗病毒药物在流感治疗与预防中的应用。

一、流感诊断与抗病毒药物治疗

(一) 诊断与治疗原则

在任何时期,出现发热伴咳嗽和(或)咽痛等急性呼吸道症状,并且可以追踪到与流感相关的流行病学史者(如患者发病前 7 d 内曾到有流感暴发的单位或社区、与流感可疑病例共同生活或有密切接触、从流感流行的国家或地区旅行归来等)需要考虑流感^[1]。在流感流行时期,出现下列情况之一,需要考虑是否为流感:(1)发热伴咳嗽和(或)咽痛等急性呼吸道症状;(2)发热伴原有慢性肺部疾病急性加重;(3)婴幼儿和儿童发热,未伴其他症状和体征;(4)老年人新发生呼吸道症状或原有呼吸道症状加重,伴或不伴发热;(5)重病患者出现发热或低体温^[1]。

具有临床表现,以下 1 种或 1 种以上的病原学检测结果呈阳性者,可以确诊为流感:(1)流感病毒核酸检测阳性(可采用逆转录 PCR 和实时荧光定量逆转录 PCR 法);(2)流感病毒快速抗原检测阳性(可采用免疫荧光法和胶体金法),需结合流行病学史作综合判断;(3)流感病毒分离培养阳性;(4)急性期和恢复期双份血清的流感病毒特异性 IgG 抗体水平升高 4 倍或 4 倍以上^[1]。

快速流感诊断检测法(RIDT)有助于快速鉴别流感病毒感染。一项荟萃分析评价了 26 种 RIDT 相对于逆转录 PCR 或病毒培养的敏感度和特异度,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.02.002

通信作者:王辰,100029 北京,中日友好医院呼吸与危重症医学科,Email:cyh-birm@263.net;申昆玲,100045 北京,首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科,Email:kunlingshen@hotmail.com

发现 RIDT 的总体敏感度为 62.3%, 总体特异度为 98.2%; 假阴性结果较假阳性结果更为常见, 尤其是在流感季节。因而, RIDT 或免疫荧光法的阴性结果不能排除疑似患者的流感诊断。起始抗病毒治疗的决策无需等待实验室的确诊^[1,6,18]。

流感患者一旦发病, 应尽快开始进行抗病毒治疗, 理想情况是症状出现 48 h 内开始。早诊断、早治疗是提高流感治愈率、降低病死率的关键^[17]。越早启动抗病毒治疗的临床获益越大, 但对于发病已超过 48 h 的患者, 观察性研究仍支持启动抗病毒治疗^[6]。推荐的抗病毒治疗疗程为 5 d, 治疗 5 d 后患者病情仍很严重或有病毒复制依据的患者, 应考虑延长疗程^[1,6,19]。

(二) 流感抗病毒治疗

1. 成人流感患者的抗病毒治疗: 实验室病原学确诊或高度怀疑流感, 且有发生并发症高危因素的患者, 不论基础疾病、流感疫苗免疫状态以及流感病情严重程度, 应当在发病 48 h 内给予抗病毒药物治疗; 需要住院的流感患者若发病 48 h 后标本(咽拭子及痰)流感病毒检测阳性, 亦推荐应用抗病毒药物治疗^[1,6]。

2. 婴幼儿流感患者的抗病毒治疗: 2 岁以下儿童是发生流感并发症的高危人群, 并发喉炎、气管炎、支气管炎、毛细支气管炎、肺炎及胃肠道症状较成人常见^[1], 确诊或疑似流感时应尽早开始抗病毒治疗。儿童用药剂量与成人不同, 但疗程相同。美国疾病预防控制中心(CDC)推荐所有婴幼儿及儿童患者口服奥司他韦(Oseltamivir)治疗, <1 岁患者奥司他韦推荐口服治疗剂量为 3 mg/kg, 2 次/d。早产儿由于肾功能不成熟, 对口服奥司他韦的清除较慢, 对足月儿推荐的剂量在早产儿中可能导致药物浓度过高^[6]。根据美国国家过敏和传染病研究所抗病毒研究协作组有限的研究数据, 矫正胎龄 < 38 周、38 ~ 40 周和 > 40 周的婴儿奥司他韦的治疗剂量分别为“1.0 mg/kg, 2 次/d”、“1.5 mg/kg, 2 次/d”和“3.0 mg/kg, 2 次/d”^[19]。

3. 老年流感患者的抗病毒治疗: 老年流感患者是发生流感并发症的高危人群。老年患者常患有呼吸系统、心血管系统等基础疾病, 因此患者病情多较重且进展快, 肺炎发生率高于青壮年, 其他系统常见损伤包括流感病毒性心肌炎导致的心电图异常、心功能衰竭、急性心肌梗死, 也可并发脑炎以及血糖控制不佳等^[1]。老年人确诊或疑似流感时应尽早开始抗病毒治疗^[6]。

4. 妊娠或产后 2 周内流感患者的抗病毒治疗: 妊娠或产后 2 周内的女性患者是发生流感并发症的高危人群^[6], 中晚期妊娠女性感染流感病毒后除发热、咳嗽等表现外, 易发生肺炎, 迅速出现呼吸困难、低氧血症甚至 ARDS, 可导致流产、早产、胎儿窘迫及胎死宫内。妊娠女性发病 2 d 内未行抗病毒治疗者病死率明显增加^[1]; 反之, 妊娠期接受奥司他韦或扎那米韦(Zanamivir)治疗并没有导致不良妊娠转归(先天性畸形、早产和低出生体重)的证据^[20-21]。因此, 妊娠或产后 2 周内女性确诊或疑似流感时应尽早开始抗病毒治疗^[6], 推荐的抗病毒治疗剂量与成人相同。

5. 重症流感患者的抗病毒治疗: 对于重症患者、有并发症或疾病发生进展的患者、流感并发症高危患者、住院患者, 在流感症状出现 48 h 内启动抗病毒治疗获益最大, 但在症状发生 48 h 后进行抗病毒治疗仍可获益^[1,6]。重症或并发其他疾病的住院患者, 推荐口服奥司他韦或静脉帕拉米韦(Peramivir)治疗; 吸入扎那米韦由于缺乏在重症流感患者中应用的数据而不被推荐。一些专家推荐免疫低下患者和重症住院患者可使用大剂量奥司他韦(成人肾功能正常者: 150 mg, 2 次/d)^[6,19]。

(三) 抗病毒药物在流感预防中的应用

抗病毒药物是接种疫苗预防流感的有效辅助措施, 其预防流感的有效率为 70% ~ 90%, 但不能代替疫苗^[19]。为了减少抗病毒药物耐药病毒株的出现, 不推荐大范围或常规应用抗病毒药物预防流感, 不鼓励由于社区、学校、度假营或其他场合的潜在暴露而对健康儿童或成人使用抗病毒药物进行预防^[19]。

以下人群在流感流行期间或与流感患者接触后可考虑抗病毒药物预防流感: 接种疫苗后尚未建立稳定免疫力(接种后 2 周内)的高危人群; 因禁忌证未接种疫苗或接种疫苗后难以获得有效免疫力(如各种原因所致的严重免疫缺陷、所接种疫苗株与此次流行毒株抗原差距性较大)的高合并症风险人群; 与流感并发症高危人群密切接触的卫生保健人员或 ≥ 1 岁儿童; 流感爆发期间护士家庭成员或居住长期护理机构人群^[1,7,19]。

另外, 在确诊、可能或疑似患有流感或季节性流感传染期内, 医务人员、公共卫生工作者或第一救护者在未采取保护措施的情况下明确与流感患者发生过近距离接触, 可以考虑采用奥司他韦或扎那米韦进行暴露后抗病毒药物预防。

预防应选择对流行株敏感的抗病毒药物,疗程一般 1~2 周。为保证预防效果,美国疾病预防控制中心建议在暴露或潜在暴露期间每日应用抗病毒药物,疗程持续至最后一次暴露后第 7 天。对于接种流感灭活疫苗者,建议抗病毒药物预防疗程延续至接种后产生免疫力时(成人接种疫苗后需要约 2 周时间产生抗体,儿童可能更长)。暴露后超过 48 h 者不建议进行抗病毒药物预防^[1,6,19]。

二、常用的流感抗病毒药物

现有抗病毒药物主要有两类——神经氨酸酶抑制剂(如奥司他韦和扎那米韦)和 M2 离子通道阻滞剂。神经氨酸酶抑制剂选择性抑制神经氨酸酶的活性,阻止病毒由被感染细胞释放和入侵邻近细胞,减少病毒在体内的复制,对甲、乙型流感均有抑制作用。M2 离子通道阻滞剂仅有抗甲型流感病毒活性^[1],由于当前的流感病毒对金刚烷胺(Amantadine)类药物耐药,WHO 和美国 CDC 推荐神经氨酸酶抑制剂作为流感抗病毒药物的一线治疗(表 1)^[6,19]。

(一)神经氨酸酶抑制剂

1. 奥司他韦:奥司他韦是口服神经氨酸酶抑制剂,口服给药后在胃肠道迅速吸收,经肝脏和(或)肠壁酯酶迅速转化为活性代谢产物奥司他韦羧酸,3~4 h 达到峰浓度,成人清除半衰期约为 7.7 h^[22]。奥司他韦具有较高的口服生物利用度^[23],至少 75% 经首过代谢转变为奥司他韦羧酸,<5% 在尿液中以奥司他韦羧酸的形式被重吸收^[24-25]。

奥司他韦可使流感患者的病程缩短 30%,病情严重程度减轻 38%^[26],与未使用抗病毒药物者相比,使用奥司他韦患者死亡风险降低 19%;若在发病 48 h 内使用,病死率可降低 50% ($P = 0.0001$)^[27]。虽然在有限的研究中高剂量(150 mg, 2 次/d)奥司他韦并未显示出更好的临床疗效^[28-29],但考虑到免疫低下患者及重症患者病毒持续复制时间可能更长、耐药风险更高^[30],且高剂量与正常剂量相比严重不良反应率并无显著差异,一些专家仍建议此类患者(同时肾功能正常)使用高剂量奥司他韦治疗^[31]。另外,根据我国学者完成的全球最大样本量(920 例成人和 541 例儿童)新甲型 H1N1 流感病毒性肺炎临床研究结果:建议对体重 40~78 kg 患者使用标准剂量奥司他韦(75 mg, 2 次/d);但对于体重 ≥ 79 kg 的患者,使用较高剂量(150 mg, 2 次/d)^[32]。目前对于重症或免疫低下患者的抗病毒治疗疗程尚无定论,在治疗 5 d 后病情仍十分严

重的或核酸检测提示病毒持续复制者应考虑长疗程治疗(≥ 10 d)^[30]。奥司他韦可能会导致恶心、呕吐,并增加头痛、肾脏和精神并发症风险,而其对于并发症防治和抑制病毒传播方面的证据有限^[33]。

WHO 新甲型 H1N1 流感药物治疗指南中,对于初始表现为重症或病情开始恶化的患者,推荐尽早开始奥司他韦治疗。这一建议适用于所有患者,包括妊娠女性和婴幼儿^[34]。奥司他韦治疗和预防的应用策略及方案见表 1^[1,6]。

2. 扎那米韦:扎那米韦无口服剂型,一般吸入给药,药物直接进入呼吸道^[35]。扎那米韦可与流感病毒神经氨酸酶活性部位紧密结合,高选择性地抑制神经氨酸酶。扎那米韦鼻内或经口吸入给药后平均有 10%~20% 被吸收,1~2 h 达最大血浆浓度,其生物利用度平均为 2%,约 90% 以原型经尿液排泄,清除半衰期约为 3 h^[22,36]。

扎那米韦可使成人流感患者症状缩短 0.6 d,但不减少肺炎发生率,在儿童中对肺炎的作用也不显著^[37]。在扎那米韦预防性用药研究中,受试者症状性流感发生率从 3.26% 降至 1.27%^[37]。目前无证据显示扎那米韦可减少流感并发症的发生尤其是肺炎,或降低住院率和病死率。除可能诱发支气管痉挛外,扎那米韦在成人和儿童受试者中的耐受性良好^[22]。

WHO 指南推荐,在没有奥司他韦或不能使用奥司他韦时,重症或疾病进展患者给予扎那米韦吸入治疗。对于甲型 H1N1 流感、人感染 H7N9 禽流感及其他流感,扎那米韦在成人和儿童中治疗和预防的应用策略及方案见表 1^[1,6]。

3. 帕拉米韦:帕拉米韦口服吸收迅速,用药后 2~4 h 可达最大血浆浓度。帕拉米韦以原型药从肾脏清除,其清除缓慢,半衰期约为 7.7~20.8 h。因此可每日给药 1 次^[38]。

临床研究表明,对于季节性流感,静注帕拉米韦 300 mg 或 600 mg 的疗效均非劣于口服奥司他韦治疗,严重不良反应率差异无统计学意义^[39],且帕拉米韦对儿童及有意识障碍等严重并发症的患者同样具有良好的疗效及安全性^[40-41]。

WHO 新甲型 H1N1 流感药物治疗指南推荐,帕拉米韦可作为奥司他韦和扎那米韦的替代选择^[33]。我国《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案》推荐,重症病例或无法口服者可用帕拉米韦氯化钠注射液^[18]。我国国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准帕拉米韦用于治疗甲型和乙型流感,并指出其为流感重

表 1 流感抗病毒药物在成人和儿童中的应用策略及方案^[1,6,17,19]

药物及应用人群	治疗方案	预防方案	不建议使用	不良事件
奥司他韦 ^a				
成人	75 mg, 2 次/d; 5 d	75 mg, 1 次/d; 7 d	无	
婴儿(按月龄)			无	
<3	24 mg, 2 次/d; 5 d	不推荐; 除非情况危急		
3~5	40 mg, 2 次/d; 5 d	20 mg, 1 次/d; 7 d		
6~11	50 mg, 2 次/d; 5 d	25 mg, 1 次/d; 7 d		恶心、呕吐。偶发、短暂的神经精神事件(自我伤害或精神错乱)
≥1 岁儿童[按体重(kg)]			无	
≤15	30 mg, 2 次/d; 5 d	30 mg, 1 次/d; 7 d		
15~23	45 mg, 2 次/d; 5 d	45 mg, 1 次/d; 7 d		
24~40	60 mg, 2 次/d; 5 d	60 mg, 1 次/d; 7 d		
>40	75 mg, 2 次/d; 5 d	75 mg, 1 次/d; 7 d		
扎那米韦				
成人	10 mg(5 mg/粒)吸入, 2 次/d; 5 d	10 mg(5 mg/粒)吸入, 1 次/d; 7 d	有(合并)呼吸系统疾病(如哮喘、慢性阻塞性肺病)者	过敏反应; 口咽部或面部水肿。不良反应: 腹泻、恶心、鼻窦炎、鼻部症状和体征、支气管炎、咳嗽、头痛、头晕、耳、鼻、喉感染
儿童	10 mg(5 mg/粒)吸入, 2 次/d; 5 d(≥7 岁)	10 mg(5 mg/粒)吸入, 1 次/d; 7 d(≥5 岁)		
帕拉米韦				
成人重症病例或无法口服者	300~600 mg 静脉滴注, 1 次/d; 1~5 d。重症病例可适当延长	尚无报道	临床数据有限	主要为支气管炎、咳嗽等; 还有中枢神经系统不良反应: 眩晕、头痛、失眠、疲劳等

注:^a: 美国疾病预防控制中心(CDC)推荐, 在有适应证时, 可将奥司他韦用于 <1 岁婴儿的流感治疗和预防, 对 <1 岁婴幼儿推荐的治疗方案为: 3 mg/kg, 2 次/d, 5 d; 对 3 个月~<1 岁婴儿推荐的预防方案为: 3 mg/kg, 1 次/d, 7 d。美国食品和药物管理局(FDA)批准 14 d 以上急性无并发症的流感人群均可口服奥司他韦治疗, 1 岁以上人群可用奥司他韦预防流感。14 d 以内婴儿的治疗和 3 个月~<1 岁婴儿的预防应用并未被 FDA 批准作为适应证, 但 CDC 和美国儿科学会推荐使用^[6]。我国国家食品与药品监督管理局(CFDA)批准奥司他韦可用于成人和 ≥1 岁儿童的甲型和乙型流感的治疗以及成人和 ≥13 岁青少年甲型和乙型流感的预防^[49]

症患者、无法接受吸入或口服神经氨酸酶抑制剂的患者和对其他神经氨酸酶抑制剂疗效不佳或产生耐药的患者提供了新的治疗选择^[41]。帕拉米韦的应用策略及方案见表 1^[17]。

目前尚无帕拉米韦预防性用于流感患者中的文献报道。

(二) M₂ 离子通道阻滞剂

M₂ 离子通道阻滞剂阻断流感病毒 M₂ 离子通道, 从而抑制病毒复制, 仅对甲型流感病毒有抑制作用, 包括金刚烷胺和金刚乙胺(Rimantadine)两种^[1]。几十年来, 由于自然发生的耐药突变, 金刚烷胺和金刚乙胺失去了对流感病毒的有效抑制作用^[42-44]。美国 CDC 指出, 甲型流感病毒中, >99% 的 H3N2、季节性 H1N1、新甲型 H1N1 流感病毒对金刚烷胺和金刚乙胺耐药, 因此, 不建议用于甲型流感的防治^[6]。

(三) 非核苷类抗病毒药物

非核苷类抗病毒药物阿比朵尔(Arbidol)是一种广谱抗病毒药物, 通过抑制病毒复制早期膜融合发挥抗病毒作用。体外研究表明, 阿比朵尔对包括

甲型流感病毒在内的多种病毒有抑制作用^[45-46]。药代及药效动力学研究表明, 阿比朵尔主要经肝脏和小肠代谢, 细胞色素 2A4 是其主要的代谢酶, 因此阿比朵尔与细胞色素 3A4 抑制剂和诱导剂存在相互作用^[47]。

临床试验表明, 阿比朵尔 200 mg, 3 次/d, 疗程 5~10 d, 可以减少流感病程 1.7~2.65 d^[48]。WHO 新甲型 H1N1 流感药物治疗指南认为其尚无充分的疗效和安全性证据, 因而并未推荐使用^[22]。

三、小结

抗流感病毒药物是治疗和预防流感的有效手段, 流感患者早期使用更能显著缓解流感症状、降低并发症的发生率, 从而降低病死率。推荐使用的抗流感病毒药物为神经氨酸酶抑制剂, 奥司他韦为一线推荐, 扎那米韦和帕拉米韦可以作为替代选择。

专家组成员(按姓名汉语拼音排序): 曹彬(中日友好医院呼吸与危重症医学科); 曹玲(首都儿科研究所附属儿童医院呼吸内科); 陈愉(中国医科大学附属盛京医院呼吸内科); 陈愉生(福建省立医院呼吸内科); 程齐俭(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸内科); 范红(四川大学华西医院呼吸内科); 高占成(北京大学人民医院呼吸内科); 贺蓓

(北京大学第三医院呼吸内科); 胡成平(中南大学湘雅医院呼吸内科); 黄怡(第二军医大学附属长海医院呼吸内科); 赖国祥(南京军区福州总医院呼吸与危重症医学科); 李昌崇(温州医科大学附属第二医院育英儿童医院儿童呼吸科); 李尔然(中国医科大学附属第一医院呼吸内科); 瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸内科); 余丹阳(解放军总医院呼吸科); 申昆玲(首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科); 沈宁(北京大学第三医院呼吸内科); 施毅(南京军区南京总医院呼吸内科); 谢正德(首都医科大学附属北京儿童医院 北京市儿科研究所); 徐保平(首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科); 徐金富(上海市肺科医院呼吸内科); 田欣伦(北京协和医院呼吸内科); 王辰(中日友好医院呼吸与危重症医学科); 张静(复旦大学附属中山医院呼吸内科); 张天托(中山大学附属第三医院呼吸内科); 张湘燕(贵州省人民医院呼吸与危重症医学科); 赵宇红(首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科); 朱云(首都医科大学附属北京儿童医院 北京市儿科研究所)

参 考 文 献

- [1] 卫生部流行性感冒诊断与治疗指南编撰专家组. 流行性感冒诊断与治疗指南 (2011 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34 (10): 725-734. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2011.10.004.
- [2] Verma R, Khanna P, Chawla S. Influenza vaccine: an effective preventive vaccine for developing countries [J]. Hum Vaccin Immunother, 2012, 8(5): 675-678. DOI: 10.4161/hv.19516.
- [3] Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, et al. The evolution of human influenza viruses [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2001, 356(1416): 1861-1870. DOI: 10.1098/rstb.2001.0999.
- [4] Shaw ML, Palese P. Orthomyxoviruses: Molecular Biology [M]// MAHY BWJ, VAN REGENMORTELMHV. Encyclopedia of Virology. 3th ed. New York: Academic Press, 2008: 95-104.
- [5] World Health Organization. Influenza (Seasonal). Fact sheet N° 211 [EB/OL]. (2014-03) [2015-11-05]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
- [6] Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 2011, 60(1): 1-24.
- [7] Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(8): 1003-1032. DOI: 10.1086/598513.
- [8] Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008 [J]. MMWR Recomm Rep, 2008, 57(RR-7): 1-60.
- [9] Feng L, Shay DK, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003 - 2008 [J]. Bull World Health Organ, 2012, 90 (4): 279B-288B. DOI: 10.2471/BLT.11.096958.
- [10] Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April - June 2009 [J]. N Engl J Med, 2009, 361 (20): 1935-1944. DOI: 10.1056/NEJMoa0906695.
- [11] Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD, et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia [J]. Med J Aust, 2010, 192(2): 84-86.
- [12] Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California [J]. JAMA, 2009, 302(17): 1896-1902. DOI: 10.1001/jama.2009.1583.
- [13] Chien YS, Su CP, Tsai HT, et al. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan [J]. J Infect, 2010, 60(2): 168-174. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.12.012.
- [14] World Health Organization. WHO RISK ASSESSMENT of Human infections with avian influenza A (H7N9) virus [EB/OL]. (2015-02-23) [2015-11-05]. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/RiskAssessment_H7N9_23Feb20115.pdf?ua=1.
- [15] Chen H, Yuan H, Gao R, et al. Clinical and epidemiological characteristics of a fatal case of avian influenza A H10N8 virus infection: a descriptive study [J]. Lancet, 2014, 383(9918): 714-721. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60111-2. Epub 2014 Feb 5.
- [16] Pan M, Gao R, Lv Q, et al. Human infection with a novel highly pathogenic avian influenza A (H5N6) virus: Virological and clinical findings [J]. J Infect, 2015 Jul 2. pii: S0163-4453(15)00220-0. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.06.009.
- [17] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 人感染 H7N9 禽流感诊疗方案 (2014 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7 (1): 1-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2014.01.001.
- [18] Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2012, 156 (7): 500-511. DOI: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications; Summary for Clinicians [EB/OL]. (2015-11-03) [2015-11-05]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
- [20] Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T, et al. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database [J]. Bjog, 2014, 121(7): 895-900. DOI: 10.1111/1471-0528.12617.
- [21] Dunstan HJ, Mill AC, Stephens S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic: a national prospective surveillance study [J]. Bjog, 2014, 121(7): 901-906. DOI: 10.1111/1471-0528.12640.
- [22] Chairat K, Tarning J, White NJ, et al. Pharmacokinetic properties of anti-influenza neuraminidase inhibitors [J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53 (2): 119-139. DOI: 10.1177/0091270012440280.
- [23] Han N, Liu X, Mu Y. Exploring the mechanism of zanamivir resistance in a neuraminidase mutant: a molecular dynamics study [J]. PLoS One, 2012, 7 (9): e44057. DOI: 10.1371/journal.pone.0044057.
- [24] He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802 [J]. Clin Pharmacokinet, 1999, 37(6): 471-484. DOI: 10.2165/00003088-199937060-00003.
- [25] Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, et al. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use [J]. Drug Saf, 2003, 26(11): 787-801.
- [26] Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2000, 283 (8): 1016-1024. DOI: 10.1001/jama.283.8.1016.
- [27] Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted

- to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(5): 395-404. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4.
- [28] Lee N, Hui DS, Zuo Z, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(11): 1511-1519. DOI: 10.1093/cid/cit597.
- [29] South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2013, 346: f3039. DOI: 10.1136/bmj.f3039.
- [30] Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(18): 1708-1719. DOI: 10.1056/NEJMra1000449.
- [31] Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral Drug Resistance among Influenza Viruses. Guidance on the Use of Influenza Antiviral Agents [EB/OL]. (2015-02-25) [2015-11-05]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/antiviral-drug-resistance.htm>.
- [32] Yang SG, Cao B, Liang LR, et al. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29652. DOI: 10.1371/journal.pone.0029652.
- [33] Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments [J]. *BMJ*, 2014, 348: g2545. DOI: 10.1136/bmj.g2545.
- [34] World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and other Influenza Viruses [EB/OL]. (2010-02-10) [2015-11-5]. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf?ua=1.
- [35] Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(13): 1363-1373. DOI: 10.1056/NEJMra050740.
- [36] Cass LM, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 36 Suppl 1: 1-11.
- [37] Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, et al. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments [J]. *BMJ*, 2014, 348: g2547. DOI: 10.1136/bmj.g2547.
- [38] Young D, Fowler C, Bush K. RWJ-270201 (BCX-1812): a novel neuraminidase inhibitor for influenza [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001, 356(1416): 1905-1913. DOI: 10.1098/rstb.2001.1004.
- [39] Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(11): 5267-5276. DOI: 10.1128/AAC.00360-11.
- [40] Sugaya N, Kohno S, Ishibashi T, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1): 369-377. DOI: 10.1128/AAC.00132-11.
- [41] Yoshino Y, Seo K, Koga I, et al. Clinical efficacy of peramivir in adult patients with seasonal influenza during the winter of 2012 in Japan [J]. *Clin Respir J*, 2015, 9(2): 228-232. DOI: 10.1111/crj.12129.
- [42] Gu RX, Liu LA, Wei DQ. Structural and energetic analysis of drug inhibition of the influenza A M2 proton channel [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(10): 571-580. DOI: 10.1016/j.tips.2013.08.003.
- [43] Holsinger LJ, Nichani D, Pinto LH, et al. Influenza A virus M2 ion channel protein: a structure-function analysis [J]. *J Virol*, 1994, 68(3): 1551-1563.
- [44] Wang C, Takeuchi K, Pinto LH, et al. Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: characterization of the amantadine block [J]. *J Virol*, 1993, 67(9): 5585-5594.
- [45] Blaising J, Polyak SJ, Pecheur EL. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update [J]. *Antiviral Res*, 2014, 107: 84-94. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006.
- [46] Shi L, Xiong H, He J, et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo [J]. *Arch Virol*, 2007, 152(8): 1447-1455. DOI: 10.1007/s00705-007-0974-5.
- [47] Deng P, Zhong D, Yu K, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1743-1755. DOI: 10.1128/AAC.02282-12.
- [48] Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, et al. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol [J]. *Antiviral Res*, 2009, 81(2): 132-140. DOI: 10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
- [49] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 卫生部甲型 H1N1 流感防控工作信息通报 [EB/OL]. (2009-11-16) [2015-11-05]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201304/6ccc6ab1d47b4314a383878836de0fc3.shtml>.

(收稿日期:2015-10-08)

(本文编辑:宋国营)