

国产奥司他韦治疗甲型 H1N1 流感患者的疗效与安全性研究

龙云铸, 李 丹, 傅京力, 谭英征, 赵韵华

(株洲市一医院, 湖南 株洲 412000)

[摘 要] **目的** 探讨甲型 H1N1 流行性感冒(流感)大流行期间,其临床诊断病例应用国产磷酸奥司他韦治疗的效果和安全性。**方法** 收集发病 48 h 内的甲型 H1N1 流感临床诊断病例 391 例,随机分为治疗组(国产磷酸奥司他韦胶囊治疗)199 例和对照组(复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊治疗)192 例,在试验开始后 10 d 内,记录有关的症状、体温、药物不良反应、继发性疾病以及合并用药情况(包括抗菌药物等)。**结果** 治疗组和对照组在观察期间需要留观者分别为 20 例(10.05%)和 33 例(17.19%),需要住院者分别为 5 例(2.51%)和 13 例(6.77%),两两比较,差异均有显著性($0.01 < P < 0.05$);治疗组和对照组发热平均缓解时间分别为(40.15 ± 21.86) h 和(65.92 ± 29.08) h,差异有高度显著性($P < 0.0001$);流感症状平均缓解时间分别为(42.21 ± 28.96) h 和(63.06 ± 34.85) h,差异亦有高度显著性($P < 0.0001$);流感症状持续时间,治疗组比对照组平均缩短 21 h。治疗组密切接触者共 481 人,发病 92 人(19.13%),对照组密切接触者共 415 人,发病 157 人(37.83%),两组密切接触者人群甲型 H1N1 流感第二代发生率差异有高度显著性($P < 0.001$)。治疗组与对照组观察期间药物不良反应发生率分别为 5.52% 和 4.92%,差异无显著性($P > 0.05$)。**结论** 甲型 H1N1 流感大流行期间,早期应用国产磷酸奥司他韦能有效地缓解此类患者临床症状,减低留观和住院概率,缩短疗程,有效降低密切接触者人群的第二代流感发生率;不良反应发生率低,临床应用安全有效。

[关键词] 流感;甲型 H1N1 流感;大流行;磷酸奥司他韦;国产药;疗效;安全性

[中图分类号] R511.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2010)04-0241-05

Efficacy and safety of oseltamivir in the treatment of patients with influenza A (H1N1)

LONG Yun-zhu, LI Dan, FU Jing-li, TAN Ying-zheng, ZHAO Yun-hua (Zhuzhou No. 1 Hospital, Zhuzhou 412000, China)

[Abstract] **Objective** To study the efficacy and safety of domestic oseltamivir phosphate in the treatment of patients during pandemic influenza A (H1N1) outbreak. **Methods** Among 391 clinical diagnosed cases within 48 hours after the onset of illness, 199 (treatment group) were given domestic oseltamivir phosphate and 192 (control group) were given compound pseudoephedrine hydrochloride sustained release capsules. In the next 10 days, symptoms, body temperature, adverse reaction of drugs, secondary diseases and combined drug use (including antimicrobial agents) were recorded. **Results** Twenty (10.05%) and 33 cases (17.19%) in treatment and control group needed to stay for observation, 5(2.51%) and 13 cases (6.77%) needed to be hospitalized in treatment and control group respectively, there were significant difference between two groups ($0.01 < P < 0.05$); Average fever remission time were (40.15 ± 21.86) h in treatment group and (65.92 ± 29.08) h in control group respectively ($P < 0.0001$); Average flu symptoms remission time were (42.21 ± 28.96) h in treatment group and (63.06 ± 34.85) h in control group respectively ($P < 0.0001$); Average duration of flu symptoms in treatment group were 21 h shorter than control group. 92 of 481 (19.13%) close contacts in treatment group and 157 of 415 (37.83%) close contacts in control group developed influenza A (H1N1) ($P < 0.001$), there was significant difference between the treatment and control group ($P < 0.001$). In observation period, the incidence of adverse drug reaction was 5.52% and 4.92% in treatment and control group respectively, there was no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** During pan-

[收稿日期] 2010-05-05

[作者简介] 龙云铸(1973-),男(汉族),湖南省邵阳市人,副主任医师,主要从事传染病学研究。

[通讯作者] 赵韵华 E-mail: zhaoyunhua6312238@sina.com

demic influenza A (H1N1) outbreak, early use of domestic oseltamivir phosphate for treatment can relieve clinical symptoms effectively, reduce the hospitalization and observation rate, shorten treatment course, and reduce the incidence of the second generation influenza A (H1N1) in close contacts. Domestic oseltamivir phosphate has low incidence of adverse reactions, clinical application is safe and effective.

[Key words] influenza; influenza A (H1N1); pandemic; oseltamivir phosphate; domestic drug; effect; safety

[Chin Infect Control, 2010, 9(4): 241-244, 240]

甲型 H1N1 流行性感 冒 (简称甲流) 2009 年 4 月以来在全球各地大流行, 2009 年 9 月在我国大流行, 给人类健康带来严重威胁, 对社会经济造成巨大损失^[1-2]。早期应用神经氨酸酶抑制剂能迅速缓解症状, 缩短病程, 并减少疾病传播机会^[3]。但甲流临床表现缺乏特异性, 病原学诊断又不能早期获得, 因此影响了早期应用抗病毒药物。本研究评价了在甲流大流行期间采用国产磷酸奥司他韦治疗的疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 病例来源 2009 年 10 月 21 日—2010 年 1 月 21 日株洲市一医院发热门诊就诊的患者中, 共收集甲流临床诊断病例 391 例。诊断标准符合《甲型 H1N1 流感诊疗方案》(2009 年第三版)^[2]。采用随机、对照研究。

1.2 入选与排除标准

1.2.1 入选标准 发热患者: 发热 (腋温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$); 至少具有 2 项下列症状: 咽喉痛、咳嗽、肌痛、乏力、头痛、寒战/出汗; 出现上述症状不超过 48 h。

1.2.2 排除标准 (1) 出现上述症状 > 48 h; (2) 根据体征、症状或实验室检查有细菌感染的高度可能性, 如白细胞计数 $> 10.0 \times 10^9/\text{L}$ 或嗜中性粒细胞 $\geq 80\%$; (3) 有可能干扰受试者评估流感症状能力的痴呆或其他精神科疾病; (4) 怀孕或哺乳期妇女; (5) 有相对明确的证据表明是其他非流感病毒感染; (6) 已经发现肺部出现阴影或感染体征。

1.3 方案设计

1.3.1 采用随机、对照临床试验设计 所有患者入组时均予以收集病史、体检、实验室检查, 部分患者行咽拭子 H1N1 RNA 检测。根据随机数字表将合格的受试者随机分组。入选患者随机分 2 组: 治疗组 (199 例) 服用国产磷酸奥司他韦, 75 mg, 2 次/d, 共 5 d; 对照组 (192 例) 服用复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊 (市售)。首次就诊时原则上不使用抗菌药物,

随访期间医生可以根据患者实际情况用药对症处理或处方抗菌药物 (需有细菌感染指征), 但需详细记录所用药物。

1.3.2 记录病程 在试验开始后 10 d 内, 所有受试者每日填写症状日记卡片 2 次, 记录与流感有关的症状、体温 (3 次/d, 记录最高体温)、药物不良反应、继发性疾病以及合并用药的情况 (包括抗菌药物等)。第 10 天, 要求受试者随诊, 归还药瓶和未服用的药物。若在第 9 天还有症状未缓解, 则继续记录症状, 直至全部症状都减轻到“轻度”或达“无”为止。

1.4 疗效评价 对发热、鼻卡他/鼻塞、咽喉痛、咳嗽、肌痛、乏力、头痛、寒战/出汗等症状进行评分^[3]。发热缓解为体温 $< 37.0^{\circ}\text{C}$; 其他症状缓解的定义为症状小于或等于 1 (轻度), 且保持 24 h 或以上。主要观察指标包括: 发热持续时间; 发热以外其他主要症状的曲线下面积 (AUC) 和缓解时间。次要观察指标包括: 继发性疾病的发生以及抗菌药物的使用; 住院率; 家庭成员流感二代发病率; 即在患者发病 24 h 后家庭接触者流感的发病数和发病率。安全性指标: 安全性总体包括服用过至少 1 次研究药物且进行过至少 1 次安全性随访的全部受试者, 不论其是否脱落或盲态核查时剔除。主要安全性指标为不良反应和临床实验室检查。

1.5 统计学分析 数据统计分析软件采用 SPSS 软件 12.0 版。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 并采用方差分析法比较两组的差异。非正态分布的计量资料以中位数进行描述, 两组差异的比较采用 Wilcoxon 检验。分类资料均以百分率进行描述, 采用 χ^2 检验比较两组的差异。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。用生存分析法分析各组发热以及 7 项症状, 绘制出 Kaplan-meier 图, 并用 Logrank 法进行显著性检验。

2 结果

2.1 一般资料 治疗组 199 例患者中, 男性 102 例, 女性 97 例, 平均年龄 (25.20 \pm 16.08) 岁; 对照组

192 例患者中,男性 99 例,女性 93 例,平均年龄(24.96 ± 16.21)岁。两组性别分布差异无显著性($\chi^2 = 0.01, P = 0.93$),平均年龄差异亦无显著性($F = 1.72, P = 0.19$)。

2.2 两组患者治疗前情况比较

2.2.1 症状出现至就诊时间 治疗组患者自症状出现至就诊时间平均为(22.12 ± 8.15) h,对照组为(21.98 ± 9.17) h,两组比较,差异无显著性($F = 0.01, P = 0.92$)。

2.2.2 治疗前白细胞及中性粒细胞数 治疗组与对照组患者治疗前白细胞数及中性粒细胞百分比差异无显著性,分别为(4.6 ± 1.6) × 10⁹/L vs(4.5 ± 1.6) × 10⁹/L ($F = 0.71, P = 0.40$); (66.15 ± 11.86)% vs(65.59 ± 12.10)% ($F = 0.92, P = 0.34$)。

2.2.3 治疗前流感症状严重程度 两组患者治疗前流感症状的严重程度见表 1,显示在体温、鼻卡他/鼻塞、咽喉痛、咳嗽、肌肉酸痛、乏力、头痛等症状评分方面,两组差异均无显著性($P > 0.05$)。

表 1 治疗组与对照组患者治疗前症状比较(例)

Table 1 Symptoms of two groups before treatment (case)

症状	治疗组(n=199)	对照组(n=192)	χ^2/F	P
体温(℃)	38.78 ± 0.52	38.81 ± 0.47	3.39	0.07
鼻塞	130	125	1.18	0.76
咽喉痛	169	159	1.45	0.69
肌肉酸痛	165	160	4.33	0.23
乏力	174	165	4.95	0.17
头痛	159	145	6.13	0.10
咳嗽	135	131	0.59	0.89

2.3 两组疗效比较

2.3.1 观察期间两组患者留观或住院情况 治疗组和对照组患者在观察期间需要留观和住院(符合甲流危重病例诊断标准)人数差异均有显著性(0.01 < P < 0.05),见表 2。

表 2 观察期间治疗组与对照组留观及住院人数比较(n,%)

Table 2 The number of observed and hospitalized persons in two groups during the observation period (n,%)

组别	留观	住院
治疗组(n=199)	20(10.05)	5(2.51)
对照组(n=192)	33(17.19)	13(6.77)
χ^2	4.25	4.03
P	0.01 < P < 0.05	0.01 < P < 0.05

2.3.2 发热缓解时间 两组患者发热比率见图 1。

经生存分析 Logrank 检验,治疗组和对照组发热平均缓解时间分别为(40.15 ± 21.86) h 和(65.92 ± 29.08) h,两组差异有高度显著性($F = 255.60, P < 0.0001$)。发热持续时间,治疗组比对照组平均缩短 26 h。

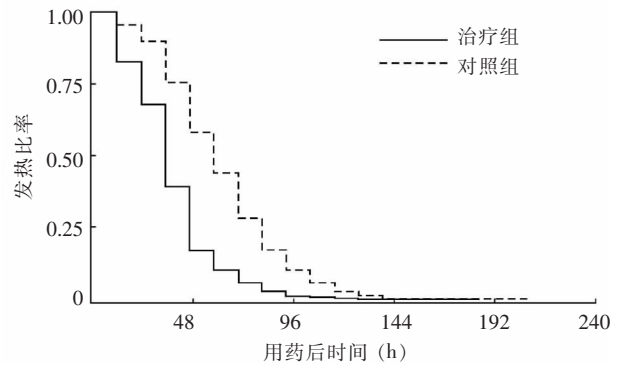


图 1 治疗组与对照组发热累计缓解率曲线图

Figure 1 Curves of fever cumulative remission rates in two groups

2.3.3 其他症状改善程度 治疗组和对照组的发热以外其他症状总评分 AUC 分别为(370 ± 241)分和(530 ± 342)分,两组差异有高度显著性($F = 86.83, P < 0.0001$)。治疗组比对照组症状总评分减少 160.21 分(约 30.23%)。

2.3.4 其他症状缓解时间分析 两组患者流感症状累计比率见图 2。经生存分析 Logrank 检验,治疗组和对照组流感症状平均缓解时间分别为(42.21 ± 28.96) h 和(63.06 ± 34.85) h,差异有高度显著性($F = 108.22, P < 0.0001$)。流感症状持续时间,治疗组比对照组平均缩短 21 h。

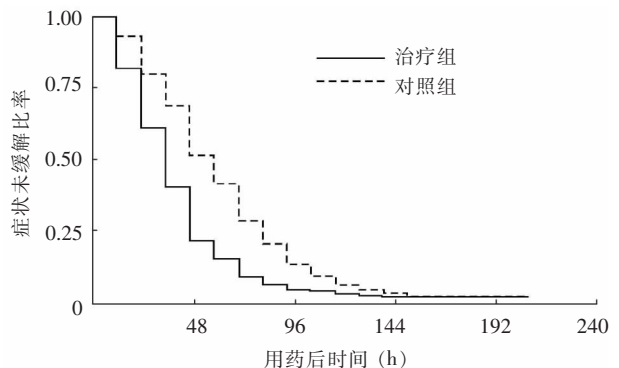


图 2 治疗组与对照组流感症状累计缓解率曲线图

Figure 2 Curves of flu symptoms cumulative remission rates in two groups

2.4 抗菌药物使用 观察期间,治疗组应用抗菌药物治疗的比率为 21.10% (42/199),显著低于对照组的 48.43% (93/192) ($\chi^2 = 32.29, P < 0.001$)。使用抗菌药物治疗者,治疗组治疗天数也较对照组短 ($F = 4.51, P = 0.04$),分别为 (3.92 ± 2.70) d 和 (4.98 ± 2.01) d。

2.5 密切接触人群第二代流感发生率 治疗组密切接触者共 481 人,发病 92 人 (19.13%),对照组密切接触者共 415 人,发病 157 人 (37.83%),两组比较,差异有高度显著性 ($\chi^2 = 38.84, P < 0.001$)。

2.6 并发症 观察期间并发症发生率,治疗组为 11.06% (22/199),对照组为 18.75% (36/192),两组比较,差异有显著性 ($\chi^2 = 4.58, 0.01 < P < 0.05$)。并发症主要为支气管炎和肺炎,另外还包括病毒性心肌炎、化脓性扁桃体炎等,而病毒性脑炎、支气管哮喘仅在对照组出现。

2.7 不良反应 治疗组与对照组观察期间不良反应发生率分别为 5.52% 和 4.92%,差异无显著性 ($\chi^2 = 0.14, P > 0.05$)。治疗组以胃肠道反应、恶心、呕吐、上腹部不适等为主要症状;而对照组则以头晕为主,口干、嗜睡、听力下降等仅在对照组出现。

2.8 病毒分离阳性率 对 57 例甲型 H1N1 流感临床诊断病例进行病毒分离,甲型 H1N1 流感病毒阳性率为 89.47% (51/57)。

3 讨论

甲型 H1N1 流感为一种新型呼吸道传染病,其病原为新甲型 H1N1 流感病毒株,病毒基因中包含有猪流感、禽流感和人流感 3 种流感病毒的基因片段,人群普遍易感^[4]。疾病早期使用抗流感病毒药物至关重要,尤其对于病情重及患有慢性基础疾病的患者^[3]。目前应用的抗流感病毒药物有两大类,即离子通道 M_2 阻滞剂,包括金刚烷胺 (amantadine) 和金刚乙胺 (rimantadine),但仅对甲型流感病毒有效,且不良反应较多;另一类为毒神经氨酸酶的抑制剂,包括奥司他韦 (oseltamivir) 和扎那米韦 (zanamivir),其中磷酸奥司他韦 (达菲) 已在我国被批准使用。该类物质仅在病程早期 (起病 1~2 d 内) 使用才能发挥应有疗效。

甲型 H1N1 流感较普通甲型流感更容易出现并发症^[5],若病情严重,可导致误工、误学,甚至危及生命。Treanor 等^[6] 和 Nicholson 等^[7] 指出,若在甲型流感发病后 36 h 内应用奥司他韦,可以缩短甲型

流感病程平均 1.5 d,病情严重程度减轻,发生并发症的概率减少 40%。本研究结果亦显示应用奥司他韦治疗后,患者发热缓解时间较对照组明显缩短,临床症状也明显改善,证明奥司他韦可快速有效缓解流感症状。

在临床实践中,常出现针对虽无合并细菌感染的流感患者过多应用抗菌药物的现象,当然也有一部分患者因并发细菌感染而需应用抗菌药物治疗。Mejer 等^[8] 研究显示,半数以上 (59.4%) 流感患者在病程中曾接受包括对症药物和抗菌药物治疗,其中抗菌药物占治疗药物的 45.2%,奥司他韦治疗可减少下呼吸道感染的并发症和抗菌药物的应用。Kaiser 等^[9] 研究发现,奥司他韦减少人群流感患者抗菌药物使用达 55% (4.6% vs 10.3%),减少并发症发生达 34% (12.2% vs 18.5%),降低住院率 59% (1.7% vs 0.7%)。本研究也证实治疗组抗菌药物使用率较对照组明显降低,且使用时间也明显缩短。

甲型 H1N1 流感早期有很强的传染性,尤其对家庭接触者。若在发病早期接受奥司他韦治疗,体内流感病毒复制和释放受到限制,传染性大大降低,减少家庭内传播的机会^[10]。Hayden 等^[11] 在实验性人体感染流感的预防和治疗随机对照研究中证实磷酸奥司他韦具有 60% 的预防效果,并且能降低病毒滴度和缩短排毒时间达 36 h。因此,磷酸奥司他韦早期治疗能够控制传染源的传播。本研究结果显示,在发病后平均 (21.96 ± 11.13) h 内服用国产奥司他韦可显著降低接触人群的第二代发生率。

本研究中,国产磷酸奥司他韦不良反应发生率仅为 5.52%,低于国外的报道^[8],且与对照组差异无显著性;不良反应以胃肠道反应、恶心、呕吐、上腹部不适等为主要表现,而对照组则以头晕为主,且口干、嗜睡、听力下降等仅在对照组出现。

甲型 H1N1 流感暴发流行期间,其诊断多属临床诊断,病原学实验室诊断技术要求高,开展不普遍,也不易早期得到检验结果,因此若依据实验室检查结果确诊才考虑抗流感病毒药物治疗,则已失去药物治疗的机会和作用。本研究根据卫生部发布的《甲型 H1N1 流感诊疗方案》(2009 年第三版) 诊断分类,将“临床诊断病例”作为入选奥司他韦治疗观察对象,进一步对 57 例临床诊断病例作咽拭子 H1N1-RNA 检测,其中甲型 H1N1 流感病毒阳性者达 51 例 (89.47%)。证明了该诊断分类的临床应用价值,并有利于指导早期应用抗流感病毒药物。

题;在检验科微生物室同期检验的几百份标本中除此 8 株,未分离出食酸丛毛单胞菌,不存在检验过程的污染问题;由于此起彼伏血流感染的患者有较严重的基础疾病,或存在免疫屏障被破坏等因素,特别是均有 PICC 管应用史,由此推测感染的发生可能与输液过程的操作有一定关系。

通过有效地治疗患者,进行严格的消毒隔离,规范医疗操作等措施,我们跟踪随访了 4 个多月,自 2009 年 7 月 21 日,该科再无新发生的食酸丛毛单胞菌感染病例,医院其他科室也未见同一细菌感染的患者。以上提示,即使是致病性较弱或毒性较低的条件致病菌,对于免疫力低下、具有较严重基础疾病的患者,我们在临床医疗操作过程中任何一个环节无菌操作和管理不规范,都可能导致医院感染的发生。因此,我们强调在临床工作中,提高医务人员的无菌意识,严格执行无菌操作规程及消毒隔离制度;在诊疗过程中严格按照洗手和手消毒的指征,做好手卫生;加强输液环境的空气流通和物体表面的清洁、消毒工作,从而减少医院感染的发生。医院感染管理工作人员要注意相同细菌感染的患者,及时

发现医院感染暴发流行的苗头,采取积极有效的应对措施,把医院感染暴发流行遏制在萌芽状态。即使在未找到或无法判明感染来源时,亦应严格遵循标准预防的原则,及时有效地治疗与隔离患者,防止感染患者的进一步扩散。尽管食酸丛毛单胞菌是不常见的病原菌,在某个病区集中引起感染,应按暴发流行及时处理,以保障医疗安全。

[参 考 文 献]

- [1] 李桂雪,曲安生,佟忠山,等. 食酸丛毛单胞菌致输液反应 1 例[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(7):780.
- [2] 姚美娟,张俭峰,杨仁宏. 食酸丛毛单胞菌感染 1 例报告[J]. 临床检验杂志,2007,25(6):478.
- [3] 卢兰芬,何庭宇. 食酸丛毛单胞菌 31 株耐药性分析[J]. 广东医学院学报,2006,24(6):604-605.
- [4] 姚毅,严仔敦. 食酸丛毛单胞菌致感染一例[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(11):11.
- [5] 张亚莉,耿穗娜,孙树梅,等. 重症监护病房鲍氏不动杆菌感染暴发的监控[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(17):2252-2254.

(上接第 244 页)

总之,早期应用国产磷酸奥司他韦治疗甲型 H1N1 流感临床诊断病例,可以快速有效缓解症状,减少抗菌药物的应用,有效降低密切接触人群的第二代流感发病率,且不良反应少,应用安全。

[参 考 文 献]

- [1] Cao B, Li X-W, Mao Y, *et al.* Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China[J]. *N Engl J Med*, 2009,361(26):2507-2517.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第三版)[EB/OL]. [2009-10-13]. http://www.gov.cn/gzdt/content_1437636.htm.
- [3] Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza[J]. *N Engl J Med*, 2009,360(10):953-956.
- [4] Garten R J, Davis C T, Russell C A, *et al.* Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans[J]. *Science*, 2009,325(5937):197-201.
- [5] Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, *et al.* Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico[J]. *N Engl J Med*, 2009,361(7):680-689.
- [6] Treanor J J, Hayden F G, Vrooman P S, *et al.* Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treat-

ing acute influenza[J]. *JAMA*, 2000,283(8):1016-1024.

- [7] Nicholson K G, Aoki F Y, Osterhaus A D, *et al.* Efficacy and safety of the oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2000,355(9218):1845-1850.
- [8] Mejer C R, Napalkov P N, Negmiileo Y, *et al.* Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilization associated with influenza in the United Kingdom[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000,19(11):834-842.
- [9] Kaiser L, Wat C, Mills T, *et al.* Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations[J]. *Arch Intern Med*, 2003,163(14):1667-1672.
- [10] Wetherall N T, Trivedi T, Zeller J, *et al.* Evaluation of neuraminidase enzyme assays using different substrates to measure susceptibility of influenza virus clinical isolates to neuraminidase inhibitors: report of the Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network[J]. *J Clin Microbiol*, 2003,41(2):742-750.
- [11] Hayden F G, Treanor J J, Fritz R S, *et al.* Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment[J]. *JAMA*, 1999,282(13):1240-1244.