

成人流行性感胃抗病毒治疗专家共识

成人流行性感胃抗病毒治疗共识专家组

通信作者: 蒋荣猛, 首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病临床中心, 北京 100015, Email: 13911900791@163.com; 金荣华, 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015, Email: 93353503@qq.com; 张文宏, 复旦大学附属华山医院感染病科, 上海 200040, Email: wenhongzhang@fudan.edu.cn

【摘要】 流行性感胃(以下简称流感)是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病, 每年呈季节性流行且多为自限性, 但是对于部分高危人群可发生重症流感, 甚至导致死亡。流感的早诊早治对降低重症发生率和病死率、减少疾病进一步传播有着重要作用。为进一步加强临床医务工作者对流感的认识, 合理使用抗流感病毒药物, 专家组结合国内外研究成果, 制订了《成人流行性感胃抗病毒治疗专家共识》, 从方法学、流行特点和疾病负担、早期识别和诊断、首诊病情评估、抗病毒治疗、抗病毒药物、特殊人群的抗病毒治疗、抗病毒药物在阳性传播中的作用、抗病毒药物在流感预防中心作用等 9 个方面给出了 10 条推荐意见。

【关键词】 流感; 人; 抗病毒治疗; 诊治; 共识

基金项目: 上海市市级科技重大专项(HS2021SHZX001); 上海市科学技术委员会培育项目(20dz2210403); 北京市卫生健康委员会高层次公共卫生技术人才建设项目(2022-2-002)

DOI: 10.3760/ema.j.cn311365-20220128-00325 中图分类号: R511.7

Expert consensus on antiviral treatment of influenza in adults

Expert Group on Consensus for Antiviral Treatment of Influenza in Adults

Corresponding authors: Jiang Rongmeng, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China, Email: 13911900791@163.com; Jin Ronghua, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China, Email: 93353503@qq.com; Zhang Wenhong, Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China, Email: wenhongzhang@fudan.edu.cn

流行性感胃(以下简称流感)是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病, 甲型和乙型流感病毒每年呈季节性流行。流感多为自限性, 但是对于老年人、年幼儿童、孕产妇、肥胖者和有慢性基础疾病等高危人群, 可发生重症流感, 少数病例进展快, 发生急性呼吸窘迫综合征、急性坏死性脑病或多器官功能不全等, 病情严重者甚至导致死亡。

早诊早治对加强流感医疗救治工作、降低重症发生率和病死率、减少疾病进一步传播有着重要作用。做好早诊早治工作, 要求临床医师掌握流感的流行特点、早期正确识别流感患者、及时选择合适的病原学诊断技术、进行规范的抗病毒治疗和必要的暴露前及暴露后预防。为进一步规范和提高临床医师的上述能力, 成人流行性感胃抗病毒治疗共识专家组组织多学科专家, 结合国内外研究成果编写本共识。

一、方法学

采用 WHO 推出的评估、制订与评价系统

(grades of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 循证医学证据质量和推荐强度分级标准, 指导证据质量, 确定推荐等级, 见表 1。

表 1 GRADE 证据质量分级标准及推荐强度

证据分级	具体描述
高级证据	非常确信真实的效应值接近效应估计值
中级证据	对效应估计值有中等程度信心: 真实值有可能接近估计值, 但仍存在二者大不相同的可能性
低级证据	对效应估计值的确定程度有限: 真实值可能与估计值大不相同
极低级证据	对效应估计值几乎没有信心: 真实值很可能与估计值大不相同
推荐强度	
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

注: GRADE 为评估、制定与评价体系

二、流行特点和疾病负担

(一) 我国流感的流行特点和季节性

流感在温带地区表现为每年冬春季的季节性流行和高发^[1-3]。热带地区尤其在亚洲, 流感的季节

性呈高度多样化,既有半年或全年周期性流行,也有全年循环^[2-3]。2013 年,一项针对我国不同区域流感季节性的研究显示,我国甲型流感呈多样化的空间模式和季节性特征:北方省份呈冬季流行模式,部分南方省份每年 4~6 月份呈现单一年度高峰;两者之间的中纬度地区,呈现每年 1~2 月份和 6~8 月份的双周期高峰^[4]。一项对我国 2005 年至 2016 年乙型流感流行特征进行系统分析的研究发现,乙型流感的流行强度低于甲型流感,乙型流感的 2 个谱系(Yamagata 系和 Victoria 系)交替占优势,以冬春季流行为主^[5]。

新发传染病大流行期间,流感的季节性会被公共卫生干预措施和可能的病原体之间的竞争打断^[6]。新型冠状病毒肺炎疫情发生后,2020 年春季全球流感活动迅速下降,维持较低水平。至 2021 年底,我国及部分国家出现了秋冬流感高发季,而 2022 年夏季,我国南方省份出现了流感流行高峰,提示流感防控形式不容乐观。

(二) 流感流行情况查询

全球范围流感流行情况可在 WHO (<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-updates>) 查询,我国流感流行情况可在中国国家流感中心 (<https://ivdc.chinacdc.cn/cnic>) 查询。

(三) 疾病负担

1. 健康负担:

① 全人群:据 WHO 估计,流感每年在全球可导致 300 万~500 万例重症病例和 29 万~65 万例呼吸道疾病相关死亡病例^[7]。全人群对流感普遍易感,儿童罹患率高于成年人。一项对全球 32 项流感疫苗接种随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的荟萃分析中,未接种疫苗人群的流感罹患率统计显示,儿童(年龄<18 岁)有症状流感罹患率为 12.7% (95%CI 8.5%~18.6%),成年人为 4.4% (95%CI 3.0%~6.3%),年龄≥65 岁老年人为 7.2% (95%CI 4.3%~12.0%);儿童感染率(包括隐性感染)为 22.5% (95%CI 9.0%~46.0%),成年人为 10.7% (95%CI 4.5%~23.2%),老年人为 8.8% (95%CI 7.0%~10.8%)^[8]。2019 年一项研究显示^[9],2010 年、2011 年、2014 年至 2015 年流感季,全国平均每年有 8.8 万(95%CI 8.4 万~9.2 万)例流感相关呼吸系统疾病超额死亡病例;年龄≥60 岁老年人的流感相关超额死亡数占全人群的 80%,其超额病死率显著高于年龄<60 岁人群[(38.5 比 1.5)/10 万人年]。

② 高危人群:

慢性病患者:与同龄健康成年人相比,慢性基础病患者感染流感病毒后,更易出现严重疾病或死亡,其流感相关住院率和超额病死率更高。一项基于全球流感住院监测网络分析的研究发现,2013 年至 2014 年北半球流感季,40% 的流感相关住院病例患有慢性基础疾病^[10]。

孕妇:流感对孕妇的健康危害严重。针对 33 项研究中 36 498 例实验室确诊流感育龄女性门诊或住院病例个案的荟萃分析发现,孕妇住院风险是非孕妇的 6.8 倍(95%CI 6.02 倍~7.68 倍)^[11]。

儿童:儿童流感罹患率高。2017 年至 2018 年流感流行季,北京市流感感染率和发病率研究提示,0~4 岁组和 5~14 岁组发病率最高,分别为 33.0% (95%CI 26.4%~43.1%) 和 21.7% (95%CI 17.4%~28.4%)^[12]。学龄儿童是学校、家庭和社区的流感重点传播者中发挥重要的作用,流感流行可导致大量学龄儿童缺课和父母缺勤^[13]。

老年人:老年人罹患流感后易出现严重并发症,死亡风险较高。一项关于全球流感超额病死率的模型研究表明,65 岁以下人群中流感相关呼吸道超额病死率为(0.1~6.4)/10 万,65~74 岁人群超额病死率为(2.9~44)/10 万,75 岁以上人群为(17.9~223.5)/10 万^[7]。

医务人员:医护人员感染流感病毒的风险高于普通人群^[14]。针对 1957 年至 2009 年全球 29 项研究的荟萃分析显示,未接种流感疫苗的医务人员每季节确诊的平均流感发病率为 18.7% (95%CI 15.8%~22.1%),是健康成年人的 3.4 倍(95%CI 1.2 倍~5.7 倍)^[15]。

2. 经济负担和健康生命质量:流感还可导致沉重的直接和间接经济负担,患者的健康效用显著下降。2019 年一项中国流感经济负担系统综述显示,我国流感门诊病例总经济负担为 464~1 320 元/人,流感住院病例总经济负担为 9 832~25 768 元/人^[16]。超过 60% 的流感门诊和住院病例在发病期间有疼痛、不适和焦虑、沮丧;门诊病例的健康生命质量值介于 0.50~0.70 之间,住院病例仅为 0.23~0.62^[17]。

三、早期识别和诊断

要做好流感的早期识别和诊断,除了掌握流感常见的临床表现外,更应深入了解特殊人群的临床表现。同时掌握流感常用的病原学诊断技术,及时送检合适的标本进行检测。

推荐意见 1:在流感流行季,对重症或有重症流感高危因素的“流感样病例”或临床怀疑流感特殊临床表现的患者,应留取鼻咽拭子或口咽拭子进行病原学检测,以明确诊断。但要注意的是,应尽早给予抗流感病毒药物治疗,不必等病原学结果(中等证据,强推荐)。

我国流感样病例的定义为发热(腋温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$),伴咳嗽或咽痛,缺乏实验室确定诊断为某种疾病的依据^[18]。所有呼吸道病毒都会导致类似的症状和体征,从而降低流感病例定义的诊断效力。只有临床症状的流感诊断可能导致误诊和随后的不当治疗。因此,单凭临床表现可能无法区分流感。然而,在流感季节,将出现发热的流感样症状患者作为可能感染流感病毒的患者进行评估和治疗是合理的^[19]。

在流感流行期间,流感样病例的定义(美国 CDC 和 WHO)用于诊断流感,具有中高阳性似然比(positive likelihood ratio, LR+),分别为 3.8~6.8 和 4.5~10.7。在非流行期间,流感诊断的 LR+ 中等偏高,分别为 3.3~3.8 和 3.9~4.6^[20]。流感样病例的定义可用于早期识别流感病例,规范抗病毒药物的应用,也可减少不必要的抗菌药物使用。

除掌握流感样病例定义外,还需特别重视流感在特殊人群中的临床表现,避免误诊、误治。常见的特殊人群流感临床表现如下。

(一) 老年人

老年人的临床表现可能不典型,与其他年龄组相比无发热或发热不明显,但通常下呼吸道感染明显,包括咳嗽、咳痰、气喘和胸痛^[21]。老年患者的主诉也可能不太典型,如厌食和精神状态改变,潜在慢性阻塞性肺疾病或充血性心力衰竭患者的基础疾病加重,如呼吸状态恶化^[22]。老年人的肺外和其他并发症包括心血管功能障碍、肌肉骨骼萎缩、神经退行性变和既往疾病恶化等^[23]。流感会引起炎症状态,从而在急性感染后的最初几周内引发心肌梗死或卒中^[24-26]。75 岁以上的老年患者因流感相关并发症住院的平均时间比 50~64 岁的患者长 2 d 左右^[27]。老年人感染流感病毒后最常见的并发症是继发性细菌感染,常见的病原体主要为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌和流感嗜血杆菌,偶见其他革兰阴性杆菌^[28-29]。

(二) 免疫功能低下或免疫抑制人群

免疫功能低下者,如接受移植、化学治疗或生物和非生物疗法的患者,出现流感并发症的风险更高,流感病毒转阴时间延长,下呼吸道感染发生率增加^[30-31]。在免疫功能受损的人群中,流感可进展为

下呼吸道感染,也可能出现横纹肌溶解和心肌炎等^[32-33]。此外,免疫功能受损患者更易继发细菌感染^[34]。接受实体器官移植的流感患者最常见的呼吸道症状为咳嗽(85%)和鼻炎(45%),近 40% 的患者没有发热,非呼吸道症状也较为常见,30% 为肌痛和头痛,40% 为胃肠道症状。可有肺外并发症,如心肌炎、肌炎或中枢神经系统受累^[35]。造血干细胞移植患者感染流感的症状包括咳嗽(89%)、发热(64.9%)、咽痛(29.7%)、呼吸困难(29.7%)和肌痛(21.6%)。与移植早期组相比,移植后超过 1 年的患者在感染流感病毒后更可能出现发热、咽痛和肌痛^[36]。

感染 HIV 的成年患者的临床表现与未感染 HIV 成人患者类似,包括咳嗽(84%~91%)、发热(44%~100%)、肌痛(27%~80%)、咽痛(27%~64%)、流涕(8%~63%)、呼吸困难(9%~62%)、胃肠道症状(9%~48%)和头痛(0~39%)。但发热和呼吸道症状需要与其他感染性疾病相鉴别,如细菌性肺炎、肺孢子菌肺炎和肺结核^[37]。

(三) 孕妇

妊娠期女性发生流感的临床表现与普通患者相似,但流感相关肺炎易加重,早产及胎儿死亡风险增加^[38-41]。其特征表现是突然出现发热、头痛、肌痛等不适,伴有咳嗽、咽痛和流涕。当累及中枢神经系统时,可出现脑病、脑膜炎、脑炎和吉兰-巴雷综合征^[42]。妊娠期女性通常出现一定的生理和免疫变化,包括潮气量和肺活量减少、耗氧量和心输出量增加;诱导辅助性 T 细胞介导的 1 型免疫,从而损伤母体对感染的反应,使孕妇处于并发症和住院的高风险中。妊娠早期母亲感染流感病毒后其胎儿先天畸形风险增加,包括神经管缺陷、脑积水、先天性心脏缺陷、主动脉瓣闭锁/狭窄、室间隔缺损、唇裂、消化系统和肢体缺陷^[41]。

(四) 儿童

5 岁以下儿童是流感的高发人群,也是易发展为重症病例的高危人群。流感的临床症状因年龄不同而各具特点,大多以高热、咳嗽等呼吸道症状起病,部分可伴有呕吐、肌肉酸痛,多数症状在 3~7 d 可缓解^[43]。患儿首发症状以发热、咳嗽常见,且以高热为主^[44-45]。重症患儿出现喘息症状较轻症显著增多,有基础疾病、有喘息症状的患儿更易进展为重症流感,需要加强对此类患儿病情观察,以防延误治疗时机^[46]。流感可导致多系统并发症,尤其是肺部感染及流感相关脑病,及时给予抗流感病毒药物能提高重症流感患儿的救治成功率^[47]。

推荐意见 2: 在具备核酸检测能力的医疗机构, 建议送检鼻咽拭子或口咽拭子检测流感病毒核酸。在不具备核酸检测能力的医疗机构, 可选择送检鼻咽拭子或口咽拭子检测流感病毒抗原。在流感流行季, 抗原检测结果阳性, 支持诊断, 但阴性结果不能排除流感病毒感染。在流感低发时期, 需警惕流感抗原检测结果假阳性的可能 (中等证据, 强烈推荐)。

在病原学检测技术上, 首选核酸检测, 条件不允许时, 可进行抗原检测。核酸扩增检测 (nucleic acid amplification test, NAAT) 的灵敏度明显高于抗原检测。一项系统评价和荟萃分析纳入了 162 项研究, 其中包括 130 项对流感快速诊断试验 (rapid influenza diagnostic test, RIDT)、19 项对数字化免疫分析方法 (digital immunoassay, DIA) 和 13 项对快速 NAAT 的评价, 结果显示, RIDT 诊断甲型流感的灵敏度为 54.4% (95%CI 48.9%~59.8%), DIA 为 80.0% (95%CI 73.4%~85.6%), 快速 NAAT 为 91.6% (95%CI 84.9%~95.9%); RIDT 诊断乙型流感的灵敏度为 53.2% (95%CI 41.7%~64.4%), DIA 为 76.8% (95%CI 65.4%~85.4%), 快速 NAAT 为 95.4% (95%CI 87.3%~98.7%), 特异度均 >98%^[48]。另一项纳入 118 项研究的系统评价和荟萃分析评价快速抗原检测 (rapid antigen test, RAT) 在流感中的诊断价值, 灵敏度为 69.0% (95%CI 64.0%~74.0%), 特异度为 97.0% (95%CI 96.0%~98.0%), 亚组分析显示, RAT 在儿童中的灵敏度为 74.0% (95%CI 63.0%~82.0%), 高于成人的 65.0% (95%CI 47.0%~79.0%); 在儿童和成人中的特异度分别为 98.0% (95%CI 96.0%~99.0%) 和 96.0% (95%CI 92.0%~98.0%), 两者无显著差别^[49]。需要注意的是, 目前的抗原检测技术对禽流感灵敏度低, 阴性结果不能排除诊断, 不建议使用^[50-51]。

四、首诊病情评估

推荐意见 3: 推荐采用快速序贯器官衰竭 (quick sequential organ failure assessment, qSOFA) 评分对可疑、临床诊断或确诊流感患者进行首诊的病情评估。0~1 分可考虑在门诊或普通病房治疗, ≥2 分应考虑收入 ICU 治疗 (中等证据, 强烈推荐)。

对所有疑似或确诊流感患者, 在首诊时都应进行详细病情评估, 判断病情严重程度和预后, 从而进行合理的收治, 降低重症发生率和病死率。通过对性别、年龄、体重指数、是否怀孕、基础疾病、症状、体征、生命体征、实验室和影像学检查结果的评估, 判断是否发生并发症, 识别出单纯性流感患者和有并

发症的流感患者; 同时, 根据年龄、基础疾病、体重指数等信息, 区分有无重症高危因素。无重症高危因素的单纯性流感患者建议门诊治疗。有重症高危因素和并发症的疑似或确诊流感患者需根据病程及临床表现, 根据病情严重程度, 进行合理收容和诊治。

qSOFA 评分已被证实能够较好地预测脓毒症的病死率^[52], 而肺炎风险 CURB-65 (CURB-65) 评分和肺炎严重指数 (pneumonia severity index, PSI) 评分则不能较好地预测重症流感的发生率^[53-55]。一项纳入 441 例流感患者 (238 例甲型流感患者和 203 例乙型流感患者) 的研究比较 3 种评分在流感 30 d 病死率中的预测价值, 结果示 qSOFA 评分 (≥2 分) 较 PSI (≥90 分) 和 CURB-65 (≥2 分) 评分预测流感 30 d 病死率的准确性更高^[55]。另一项回顾性研究也显示, qSOFA 评分 (≥2 分) 预测老年 (≥65 岁) 流感患者 30 d 病死率具有较高的准确性^[56]。因此, 考虑 3 种常用评分的准确性和临床医师应用便捷性因素, 推荐 qSOFA 评分用于流感病情严重程度的评估, 指导患者的收容和诊治。具体流程见图 1。



注: qSOFA 为: 快速序贯器官衰竭评分

图 1 疑似或确诊流行性感冒患者首诊病情评估

注: 重症高危因素如下:

1. 年龄 <5 岁的儿童, 尤其是 <2 岁的儿童更易发展为严重并发症。
 2. 年龄 ≥65 岁的成人。
 3. 伴有以下基础疾病或状况者: 慢性呼吸系统疾病 (包括哮喘)、心血管疾病 (不包括单独的高血压)、肾病、肝病、血液系统疾病、代谢及内分泌系统疾病 (包括糖尿病)、神经系统及神经疾病 (包括大脑、脊髓、周围神经和肌肉, 如脑瘫、癫痫、卒中、智力障碍、中度至重度的发育迟缓, 肌肉萎缩症或脊髓损伤)、恶性肿瘤或免疫抑制患者, 包括药物所致或 HIV 感染。
 4. 孕妇或产妇 (产后 2 周内)。
 5. 肥胖者, 体重指数 >30 kg/m²。
- 总分 0~3 分, 评分项目为收缩压 ≤100 mmHg、呼吸 ≥22 次/min、精神状态改变分别记 1 分。精神状态改变的评分需要通过格拉斯哥昏迷评分 (GCS) 得到, GCS <13, 记为 1 分。

五、抗病毒治疗

推荐意见 4: 发病 48 h 内进行抗病毒治疗可减少并发症,降低病死率,缩短住院时间;发病时间超过 48 h 的重症患者依然可从抗病毒治疗中获益。为减少并发症和严重疾病的发生风险,建议对具有以下情况之一的疑似或确诊流感患者立即启动抗病毒治疗,不论是否接种过流感疫苗:① 因流感需要住院的患者,不论住院前的发病时间长短(中等证据,强推荐);② 有流感重症高危因素的就诊患者,不论就诊前发病时间长短(中等证据,强推荐);③ 门急诊就诊、病情严重的患者,不论发病时间长短(中等证据,强推荐);④ 非重症且无重症流感高危因素的患者,应充分评估风险和收益,考虑是否给予抗病毒治疗(中等证据,强推荐)。

关于流感抗病毒治疗的 RCT 研究多在 2009 年以前,研究对象为单纯性流感患者,研究结果显示,对于无重症高危因素的成人单纯性流感患者,在发病 2 d 内应用抗病毒治疗,其发热时间减少 1 ~ 2 d^[57-63],越早进行抗病毒治疗效果越好,发病 6 h 内应用,症状持续时间减少 4 d^[64-66]。两项荟萃分析总结了相关 RCT 研究的结果,发现单纯性流感患者早期应用抗病毒治疗能够缩短症状持续时间和降低住院率^[67-68]。针对流感重症高风险患者的 RCT 研究结果显示,在发病 2 d 内应用抗病毒治疗,能够缩短症状持续时间,缩短病毒排毒时间,减少流感并发症发生率^[69]。一项荟萃分析结果显示,流感重症高风险患者抗病毒治疗能够减少住院的发生^[69]。一项系统综述和 2 项荟萃分析对于流感住院患者的观察性研究进行了分析,结果显示,早期抗病毒治疗(发病 2 d 内)与延迟抗病毒治疗(发病 2 d 后)和不应用抗病毒药物比较,能够使住院的流感患者生存获益^[70-72]。有研究显示,不仅在发病 2 d 内早期启动抗病毒治疗可以使流感患者获益,而且在发病 4 ~ 5 d,甚至 7 d 内,启动抗病毒治疗仍能获益^[71,73-76]。

处于恢复过程中的流感患者不应启动抗病毒治疗^[77]。启动抗病毒治疗的决定应基于对抗流感治疗的潜在获益与风险的评估。在决定启动抗病毒治疗时,应考虑有增加抗病毒药物耐药性的风险。过度使用抗病毒药物可能会促进流感病毒耐药性的进一步发展,从而导致这些药物失效。

在流感流行季应谨慎评估病原学检测结果,流感 RAT 呈阴性但疑似流感患者有抗病毒治疗应用指征时,应启动抗病毒治疗,因为 RAT 的灵敏度通常较低。即使是灵敏度更高的反转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-

PCR),也可能由于临床标本采集不当或较差,或采集后和检测前标本处理不当导致假阴性结果^[78]。对于有抗病毒治疗应用指征的疑似流感患者,应启动抗病毒治疗,并重新留取呼吸道标本进行检测。

六、抗病毒药物

具有抗流感病毒活性的药物是治疗及控制流感的重要手段。根据作用机制,目前的抗病毒药物主要可分为病毒 RNA 聚合酶抑制剂、神经氨酸酶抑制剂(neuraminidase inhibitors, NAI)、血细胞凝集素(hemagglutinin, HA)抑制剂、M2 离子通道阻滞剂等。现将我国目前已批准的主要抗流感病毒药物介绍如下。

(一) NAI

流感病毒表面有 2 个重要的糖蛋白:血细胞凝集素 HA 和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)。HA 与细胞表面的 $\alpha 2, 3$ 或 $\alpha 2, 6$ 唾液酸受体结合感染细胞。NA 切割新组装的病毒颗粒和细胞表面的唾液酸受体的连接,释放病毒颗粒,感染其他细胞。NAI 能够与其作用的部位竞争性紧密结合,从而抑制 NA 的切割作用,阻断流感病毒的释放^[79]。

1. 奥司他韦(oseltamivir):是一种口服的 NAI,生物利用度较高,至少 75% 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,主要经肾排泄^[80-82]。奥司他韦羧酸通过作用于流感病毒表面的 NA 起到抑制流感病毒活性的作用,并阻止病毒颗粒从细胞释放,从而抑制流感病毒传播^[83]。奥司他韦适用于成人及年龄 ≥ 1 岁的儿童,肾功能正常的成人给药方式为口服 75 mg/次,2 次/d,疗程为 5 d,肾功能不全者需根据肾功能调整剂量^[84]。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%^[85];另外,奥司他韦可使流感并发症高风险人群发热时间缩短 37%,流感并发症发生风险下降约 30%^[86]。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%^[87]。就症状改善时间而言,奥司他韦对乙型流感的效果可能弱于甲型流感^[88-89]。在有限的研究中^[85-86],高剂量(150 mg, 2 次/d)奥司他韦并未显示出更好的临床疗效。目前,对于重症或免疫功能低下患者的抗病毒治疗疗程尚无定论,在治疗 5 d 后病情仍十分严重或核酸检测提示病毒持续复制者可考虑延长至 10 d 或更长时间。在成人/青少年的治疗研究中^[85,89],常见的药物不良反应为恶心、呕吐和头痛,大多数药物不良反应偶发于治疗第 1 天或第 2 天时的单独个例,并且在 1 ~ 2 d 内自行缓解。

2. 扎那米韦 (zanamivir): 是一种 NA 抑制剂, 可与流感病毒 NA 活性部位紧密结合抑制 NA, 被用于治疗甲型和乙型流感^[90]。扎那米韦为吸入剂, 适用于 7 岁以上人群。多项研究的联合分析显示, 扎那米韦可将流感症状缓解时间从 6 d 缩短至 5 d ($P < 0.001$), 并可以减少抗菌药物使用^[91], 也有研究^[92]显示扎那米韦虽可使成人流感患者症状缓解时间缩短, 但并不减少肺炎的发生。扎那米韦对甲型和乙型流感患者都有很好的治疗效果^[93], 但扎那米韦对乙型流感的疗效不如甲型 (H3N2 亚型)^[88]。扎那米韦一般耐受性良好, 但有引起支气管痉挛及过敏反应的风险^[94], 因此不推荐用于原有哮喘等呼吸系统疾病者。

3. 帕拉米韦 (peramivir): 是一种环戊烷类抗流感病毒药物, 其分子上具有多个作用于 NA 的活性位点, 对流感病毒具有高度选择性。帕拉米韦通过静脉给药, 主要经肾脏代谢, 需要根据肾功能调整药物剂量^[95]。对于无并发症的非重症流感患者可予 300 ~ 600 mg 静脉单次应用, 而在住院流感患者的临床试验中使用帕拉米韦 300 ~ 600 mg/d (至少 5 d) 的给药方案的临床耐受性良好^[96-100], 但部分研究^[100]中其疗效并不十分确切, 部分小型 RCT 结果显示, 其症状缓解时间、病毒下降情况、流感相关并发症情况与奥司他韦相当。对于因怀疑或已知胃潴留、吸收不良或胃肠道出血而不能耐受或吸收口服或肠内给药的奥司他韦的患者, 可考虑静脉应用帕拉米韦^[101]。临床研究中出现包括临床检测值异常的不良反应发生率为 24.7%, 主要为腹泻、嗜中性粒细胞减少和蛋白尿。

(二) RNA 聚合酶抑制剂

流感病毒 RNA 聚合酶包含 3 个亚基——PB1 (polymerase basic protein 1)、PB2 (polymerase basic protein 2) 和 PA (polymerase acidic protein), 这些亚基都是病毒复制的必要条件。PB2 亚基结合宿主前 mRNA 的 5' 端帽子 (Cap) 结构 (m7-GTP), 通过位于 PA 亚基氨基端的帽依赖性核酸内切酶定位并进行剪切, PB1 亚基的转录酶活性可重新生成病毒信使 RNA。在临床开发中增加了几种靶向 RNA 聚合酶复合体的特异性亚基的抗病毒药物, 如玛巴洛沙韦 (baloxavir marboxil)、法维拉韦 (favipiravir) 等^[79]。

1. 玛巴洛沙韦: 是前体药物, 口服给药后主要通过芳基乙酰胺脱乙酰酶作用, 在胃肠道、肠上皮细胞和肝脏中水解为其活性代谢物巴洛沙韦。巴洛沙韦通过抑制 PA 亚基的核酸内切酶活性, 抑制病毒从宿主细胞中获得宿主 mRNA 5' 端的帽子结构, 从而直接抑制病毒复制, 产生抗流感病毒作用^[102], 包括

奥司他韦耐药株及禽流感毒株 (H7N9、H5N1 等)^[103]。该药物在人体中主要通过胆汁途径经粪便排泄^[104]。玛巴洛沙韦适用于成人及年龄 ≥ 12 岁青少年, 给药方式为单剂次口服, 体质量为 40 ~ 80 kg 的患者使用剂量为 40 mg, 体质量 ≥ 80 kg 的患者使用剂量为 80 mg。

玛巴洛沙韦的 III 期临床研究结果显示^[102, 105], 玛巴洛沙韦缓解流感症状时间与奥司他韦相当, 至病毒排毒停止的中位时间较奥司他韦缩短 48 h, 治疗相关不良反应发生率与安慰剂相当, 此外, 在流感并发症高风险人群中研究的乙型流感患者亚组分析中显示^[105], 玛巴洛沙韦在改善乙型流感症状方面显著优于奥司他韦, 流感症状改善时间较奥司他韦缩短 27.1 h。一项来自日本的真实世界研究结果显示^[106], 相比于奥司他韦和扎那米韦, 玛巴洛沙韦可更显著降低患者的住院率。在轻中度肝功能损伤患者及肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 的患者中, 玛巴洛沙韦用药剂量无需调整。目前, 尚无重度肝肾损伤者、妊娠及哺乳期女性的用药数据。玛巴洛沙韦总体安全性在国际大型临床试验中与安慰剂类似^[102, 105]。

2. 法维拉韦: 是一种核苷类广谱抗 RNA 病毒药物^[107], 在机体细胞内经酶代谢为活性形式法维拉韦核酸三磷酸, 通过特异性抑制流感病毒 RNA 聚合酶复合物中的 PB1 亚基发挥抗病毒作用^[108-109]。该药于 2014 年在日本获批用于其他抗流感病毒药物治疗无效或效果不佳时的抗病毒治疗^[110]。法维拉韦对流感的治疗效果在 2 项与安慰剂对照的 III 期 RCT 研究中不完全一致: 一项研究发现, 与安慰剂组相比, 接受法维拉韦治疗的患者至症状缓解的中位时间存在 14.4 h 的显著差异, 而另一项研究发现存在 6.1 h 的非显著差异^[110-112]。一项活性对照、双盲、平行比较研究结果显示, 法维拉韦组主要流感症状缓解的中位时间为 55.4 h, 非劣于奥司他韦组的 47.8 h^[113]。我国目前已批准法维拉韦用于治疗成人新型或再次流行的流感, 但仅限于其他抗流感病毒药物治疗无效或效果不佳时使用^[114]。法维拉韦适用于成人, 给药方式为空腹口服, 疗程为 5 d, 第 1 天为每次 1 600 mg, 2 次/d; 第 2 ~ 5 天为每次 600 mg, 2 次/d^[107]。法维拉韦主要经肾脏排泄 (90.5%), 少量由胆汁排泄^[111]。严重肝肾功能不全 [估算肾小球滤过率 < 30 mL/(min · 1.73 m²)] 时可能需要调整剂量^[115]。动物研究显示该药物有致畸性且可能进入精液, 代谢产物会进入母乳, 因此孕妇及准备妊娠的妇女禁用, 男性患者给药时应给予明确的风险提示, 哺乳期妇女给药时应停止哺乳^[107]。

(三) HA 抑制剂

HA 与细胞表面的 $\alpha 2,3$ 或 $\alpha 2,6$ 唾液酸受体结合感染细胞^[79]。HA 抑制剂通过阻止病毒进入细胞,抑制包膜病毒膜融合,在细胞内吞过程中加强病毒糖蛋白与宿主膜的相互作用,达到抑制病毒的作用^[116]。

阿比多尔(arbidol)是一种非核苷类广谱抗病毒药物,通过靶向 HA,抑制流感病毒的脂膜与宿主细胞膜融合,从而阻止病毒进入细胞,抑制病毒复制而发挥抗病毒作用^[113]。阿比多尔于 1993 年在俄罗斯上市,2006 年在我国获批上市。多项研究证明,阿比多尔对甲型、乙型和丙型流感病毒有抑制作用^[117-120]。阿比多尔给药方式为口服,适用于成人,剂量为 200 mg/次,3 次/d。不良反应主要表现为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶增高。目前,WHO 和美国 CDC 均未推荐阿比多尔。我国临床应用数据有限,需密切观察疗效和不良反应。

七、特殊人群的抗病毒治疗

推荐意见 5: ① 对于重症流感患者,推荐尽快进行抗病毒治疗,在发病 48 h 内抗病毒治疗的获益最大,超过 48 h 使用仍可降低病死率;治疗 5 d 后病情仍十分严重时或病毒持续复制者可考虑延长疗程(中等证据,强推荐)。② 妊娠期妇女首选奥司他韦进行抗病毒治疗。肾功能不全患者需依据肾功能调整药物剂量。老年人及合并基础疾病者属于流感并发症高风险人群,对疑似或确诊流感的患者,推荐尽快进行抗病毒治疗(中等证据,强推荐)。

(一) 成人重症流感

对于疑似或实验室确诊流感的危重患者,应尽快开始抗病毒治疗。在甲型 H1N1 患者中进行的荟萃分析显示,虽然在发病 48 h 内开始 NAI 抗病毒治疗的益处最大,但在危重成人患者中,>48 h 开始治疗仍可降低病死率约 1/3,该荟萃分析中超过 90% 的患者应用的 NAI 为口服奥司他韦。因此,重症流感患者推荐尽快进行常规剂量奥司他韦进行抗病毒治疗。在重症患者中,可能存在多种器官功能障碍:对于胃肠动力改变患者,鼻胃管给药时口服奥司他韦可以达到有效药物剂量;对于需要体外膜氧合的患者,不需要调整奥司他韦的剂量;接受连续性肾脏替代治疗的患者需要减少奥司他韦剂量。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^[85-86]。相比 NAI 单药,NAI 联合治疗或玛巴洛沙韦联合 NAI 治疗并未显示更好的临床获益。目前,对于重症或免疫功能低下患

者的抗病毒治疗疗程尚无定论,在治疗 5 d 后病情仍十分严重或核酸检测提示病毒持续复制者可考虑延长至 10 d 或更长时间。如果存在奥司他韦肠内给药的禁忌证或尚无足够的生物利用度,可以考虑静脉注射帕拉米韦。

(二) 妊娠及围生期女性

流感可能与胎儿不良结局风险增加及孕产妇并发症和死亡风险增加有关。观察性研究表明,与不治疗或延迟开始抗病毒治疗的住院流感孕妇相比,早期抗病毒治疗可提供更好的临床结局^[121-122]。多项队列研究^[123-122]及奥司他韦上市后的资料^[127]分析评估了妊娠期间奥司他韦的安全性,尚未发现奥司他韦会对孕产妇或其婴儿造成伤害,因此推荐孕妇首选奥司他韦进行抗病毒治疗,小型队列研究^[128-130]表明吸入扎那米韦对孕妇及暴露婴儿无害。玛巴洛沙韦及帕拉米韦孕妇的相关研究数据不足。法维拉韦因有生殖毒性,孕妇禁用。

(三) 肾功能不全

对于肾功能不全及进行肾脏替代治疗的终末期肾病患者,需要依据肾功能及肾脏替代方式调整奥司他韦及帕拉米韦剂量,疗程与肾功能正常的患者相同;吸入扎那米韦无需调整剂量;玛巴洛沙韦在肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 的患者中无需调整用药剂量,在严重肾功能不全患者中尚无数据。

(四) 65 岁及以上老年人

老年人更容易罹患流感,且易引发严重的并发症。80%~95% 的流感相关死亡病例发生在 65 岁及以上老年人^[131]。老年人群在流感早期应用抗病毒治疗可降低严重并发症发生率、住院和死亡风险,其他措施包括尽量减少侵入性手术和预防吸入性肺炎^[132]。研究发现,奥司他韦在用于治疗或预防居于老年疗养院的人群流感暴发时似乎是安全、有效的^[133]。研究发现,与安慰剂对比,玛巴洛沙韦在用于治疗年龄 ≥ 65 岁老年人时可显著缩短流感症状改善时间^[105]。扎那米韦吸入剂不推荐用于慢性阻塞性肺疾病和哮喘患者。

(五) 合并基础疾病

与普通人群相比,慢性肺疾病患者流感病毒感染率及发病率均增高,且预后不良,其住院风险增加 2.38 倍,重症肺炎风险增加 2.58 倍,入住 ICU 风险增加 4.46 倍^[134]。抗病毒治疗可改善慢性肺疾病患者的肺功能,缩短流感症状持续时间,减少相关并发症。荟萃分析表明,与安慰剂组相比,应用奥司他韦组的呼吸道并发症(如气管炎、支气管炎、肺炎等)发生率降低了 28%,住院率降低了 52%,疾病缓

解的中位时间减少 10.4 ~ 120 h^[135]。与安慰剂组相比,玛巴洛沙韦组合并基础疾病的流感高危人群其症状持续时间能缩短 35.6 h^[105]。

糖尿病患者长期高血糖可抑制免疫功能,并引起肺部亚结构和功能改变,导致流感易感性增加及严重肺损伤^[136]。感染流感病毒使 2 型糖尿病患者血糖失控,进而产生多种相关并发症,门诊急诊就诊率、住院率及医疗费用均显著提高^[137]。抗病毒治疗可降低合并糖尿病流感患者的并发症发生率和住院风险。一项回顾性分析证实,与未接受抗病毒治疗的对照组相比,使用奥司他韦的糖尿病患者出现流感相关呼吸系统疾病的风险和因任何原因住院的次数均有所降低^[138]。

八、抗病毒药物在阻断传播中的作用

推荐意见 6:为减少流感传播,在流感流行季,对于非重症且无重症高危因素的疑似或确诊流感患者,不论是否接种过流感疫苗,只要符合以下条件之一,就应考虑病原学检测和抗病毒治疗^[139]。① 有症状的门诊患者,与其接触的家庭成员有流感重症高危因素的(特别是严重免疫功能低下者)(中等证据,强推荐)。② 有症状的医护人员,且常规治疗/护理有流感重症高危因素的患者(特别是严重免疫功能低下的患者)(中等证据,强推荐)。

流感早期传染性较强,继发传播较为常见,2009 年流感流行时基本传染数(basic reproduction number, R_0)为 1.5^[140]。早期抗病毒治疗可使流感病毒复制和释放受到限制,缩短病程,降低传染性,阻断疾病进一步传播,具有突出的公共卫生价值。

真实世界研究数据表明^[141-142],早期(症状出现后 48 h 内)使用抗病毒药物治疗流感患者可降低传播至密切接触人群的风险。我国进行的一项研究显示^[141],在流感流行季,流感疑似病例服用奥司他韦的密接人群中第 2 代流感发生率显著低于服用症状缓解药物复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊的人群。日本的一项单中心前瞻性观察研究^[142],于 2010 年至 2016 年 6 个流感流行季纳入来自 1 200 个家庭的 1 807 例指示病例,结果发现,与未治疗组相比,帕拉米韦、奥司他韦、扎那米韦和拉尼米韦均可降低甲型流感的每日继发感染率(49% ~ 75%)。

玛巴洛沙韦可抑制核酸内切酶活性,通过靶点前移,直接阻断流感病毒 RNA 的复制。在两项针对既往健康和流感并发症高危患者的国际 III 期临床研究中^[102,105],与奥司他韦相比,玛巴洛沙韦可迅速降低病毒载量,至病毒排毒停止时间缩短了 48 h。一项来自日本的研究^[143]提示,玛巴洛沙韦组发生家

庭传播的家庭比例为 17.98% (15 226/84 672),奥司他韦组发生家庭传播的家庭比例为 24.16% (14 983/62 004),校正后 OR 值为 1.09(95%CI 1.05 ~ 1.12)。

目前,尚无已完成的 RCT 研究证实抗病毒药物在流感阻断传播方面的作用。一项评估玛巴洛沙韦降低流感传播性(从既往健康的流感患者直接传播至家庭接触者)的研究正在进行中,该研究为一项 III B 期、全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验(NCT03969212)。

九、抗病毒药物在流感预防中的作用

流感预防原则:接种疫苗是目前最有效的预防措施,可降低感染率及严重并发症的发生风险。我国推荐 6 月龄以上符合接种适应证的人群接种流感疫苗^[144]。抗病毒药物不可代替流感疫苗接种,不应用于常规预防或广泛使用于暴露前的预防。当季节性流感疫苗株与流行病毒株不匹配时,疫苗的保护效力会明显降低;即便在流感疫苗株与流行病毒株匹配较好的流感季,疫苗保护性也只有 40% ~ 60%^[145],因此抗病毒药物对特殊人群的保护具有重要的补充作用,尤其是在我国内地居民流感疫苗普及程度普遍较低的情况下。

(一)暴露前预防

推荐意见 7:有重症流感高危因素且未接种流感疫苗(有疫苗禁忌证/疫苗无法获取/未接种流感疫苗)的人群,其所在社区出现流感暴发时,建议进行暴露前预防用药。未接种流感疫苗人群若符合疫苗接种适应证应尽快接种流感疫苗,暴露前用药至疫苗接种后 2 周(中等证据,强推荐)。

一项纳入 1 559 例未接种流感疫苗的成人(18 ~ 65 岁)的 RCT 显示,在流感流行高峰期,口服 6 周奥司他韦预防流感发生的有效率为 74% (95%CI 63% ~ 88%)^[146]。另一项纳入 1 107 例未接种流感疫苗的成人(18 ~ 65 岁)的 RCT 显示,在流感流行高峰期,吸入 4 周扎那米韦预防流感发生的有效率为 67% (95%CI 39% ~ 83%)^[147]。一项纳入 3 363 例有流感重症风险的成人 RCT 研究显示,在流感流行高峰期,吸入 4 周扎那米韦预防流感发生的有效率为 83% (95%CI 56% ~ 93%)^[148]。一项纳入 477 例接受造血干细胞移植和实体器官移植者(年龄 ≥ 1 岁)的 RCT 显示,在流感流行高峰期,口服 12 周奥司他韦和安慰剂组发生核酸确诊流感患者的比例分别为 1.7% 和 8.4% (95%CI 2.8% ~ 11.1%)^[149]。

(二)暴露后预防

推荐意见 8:有重症流感高危因素且未能接种流感疫苗(有疫苗禁忌证/疫苗无法获取/未接种流感疫苗)的人群,若与确诊或疑似流感患者密切

接触且在 48 h 内,建议进行暴露后预防用药。具备接种流感疫苗条件的个人,应尽快接种流感疫苗,用药持续至接种疫苗后 2 周(中等证据,强推荐)。

推荐意见 9:有重症流感高危因素人群,在接种流感疫苗 2 周内,如果与确诊或疑似流感患者密切接触 48 h 内,建议进行暴露后预防用药。用药持续至最后 1 次密切接触后 1 周(中等证据,强推荐)。

推荐意见 10:有重症流感高危因素人群,在该流感季已接种流感疫苗且超过 2 周,若与确诊或疑似流感患者有密切接触,应谨慎评估风险和收益,决定是否暴露后预防用药。其间观察流感相关症状,如果出现相关症状,立即按照流感进行用药治疗(中等证据,强推荐)。

密切接触者是指 1 周内曾照护或与疑似、临床诊断和确诊流感患者一起生活或工作的人,或处于有可能接触疑似和确诊流感患者飞沫的环境中的人,包括与疑似或确诊的流感患者面对面交谈^[150]。

将 377 例指示病例的 955 名家庭接触者随机分为奥司他韦暴露后预防组和安慰剂组,结果显示,就单个指示病例而言,接受 7 d 奥司他韦暴露后预防对个人有效性为 89% (95%CI 67%~97%),对家庭的有效性为 84% (95%CI 49%~95%);就所有指示病例而言,奥司他韦总体有效性为 89% (95%CI 71%~96%)^[151]。另外一项 RCT 证实了奥司他韦暴露后预防的有效性^[152]。还有 3 项类似的临床研究证实吸入扎那米韦进行暴露后预防的有效性^[153-155]。一项荟萃分析显示,奥司他韦暴露后预防的有效性为 81% (95%CI 55%~92%),扎那米韦暴露后预防的有效性为 79% (95%CI 67%~87%)^[156]。一项多中心、随机、双盲、对照研究纳入 545 例指示病例的 752 名家庭接触者,随机分配接受玛巴洛沙韦或安慰剂进行暴露后预防,玛巴洛沙韦组确诊流感的比例显著低于安慰剂组(1.9% 比 13.6%, $P < 0.001$),表明玛巴洛沙韦单次给药对流感患者的家庭接触者具有暴露后预防的效果^[157]。

专家组(按姓氏拼音排序):曹彬(中日友好医院)、窦晓光(中国医科大学附属盛京医院)、冯录召(中国医学科学院北京协和医学院)、高燕(北京大学人民医院)、谷丽(首都医科大学附属北京朝阳医院)、蒋荣猛(首都医科大学附属北京地坛医院)、金荣华(首都医科大学附属北京地坛医院)、李兴旺(首都医科大学附属北京地坛医院)、李用国(重庆医科大学附属第一医院)、连建奇(西安唐都医院)、梁连春(北京佑安医院)、林炳亮(中山大学附属第三医院)、毛小荣(兰州大学附属医院)、彭劼(南方医科大学南方医院)、沈银忠(复旦大学附属公共卫生临床中心)、舒跃龙(中国医学科学院北京协和医学院病原生物学研究所)、唐红(四川大学华西医院)、王大燕(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所)、吴超(南京鼓楼医院)、杨子峰(广州医科大学附属第一医院)、俞云松(浙江大学

医学院附属邵逸夫医院)、张文宏(复旦大学附属华山医院)、赵彩彦(河北医科大学第三医院)、郑昕(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

执笔(排序不分先后):韩冰(首都医科大学附属北京地坛医院)、王森(复旦大学附属华山医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lipsitch M, Viboud C. Influenza seasonality: lifting the fog [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(10): 3645-3646. DOI: 10.1073/pnas.0900933106.
- [2] Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L. Influenza in tropical regions [J]. PLoS Med, 2006, 3(4): e89. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030089.
- [3] Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide [J]. J Infect Dis, 2012, 206(6): 838-846. DOI: 10.1093/infdis/jis467.
- [4] Yu HJ, Alonso WJ, Feng LZ, et al. Characterization of regional influenza seasonality patterns in China and implications for vaccination strategies: spatio-temporal modeling of surveillance data [J]. PLoS Med, 2013, 10(11): e1001552. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001552.
- [5] Yang J, Lau YC, Wu P, et al. Variation in influenza B virus epidemiology by lineage, China [J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(8): 1536-1540. DOI: 10.3201/eid2408.180063.
- [6] Feng L, Zhang T, Wang Q, Xie Y, et al. Impact of COVID-19 outbreaks and interventions on influenza in China and the United States [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3249. DOI: 10.1038/s41467-021-23440-1.
- [7] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study [J]. The Lancet, 2018, 391(10127): 1285-1300. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)33293-2.
- [8] Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, et al. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: a systematic review and meta-analysis [J]. Vaccine, 2018, 36(23): 3199-3207. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.04.063.
- [9] Li L, Liu Y, Wu P, et al. Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010-15: a population-based study [J]. Lancet Public Health, 2019, 4(9): e473-e481. DOI: 10.1016/s2468-2667(19)30163-x.
- [10] Bauch CT, Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, et al. Epidemiology of hospital admissions with influenza during the 2013/2014 northern hemisphere influenza season: results from the global influenza hospital surveillance network [J]. Plos One, 2016, 11(5): e0154970. DOI: 10.1371/journal.pone.0154970.
- [11] Mertz D, Lo CK, Lytvyn L, et al. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 683. DOI: 10.1186/s12879-019-4318-3.
- [12] 张惺惺, 吴双胜, 王全意, 等. 北京市 2017-2018 流行季流感感染率和发病率研究 [J]. 国际病毒学杂志, 2019, 26(2): 73-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2019.02.001.

- Zhang XX, Wu SS, Wang QY, et al. Estimated infection rates and incidence rates of seasonal influenza in Beijing during the 2017-2018 influenza season [J]. *Int J Virol*, 2019, 26 (2): 73-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2019.02.001
- [13] Chiu SS, Chan KH, So LY, et al. The population based socioeconomic burden of pediatric influenza-associated hospitalization in Hong Kong [J]. *Vaccine*, 2012, 30 (10): 1895-1900. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.027.
- [14] Dini G, Toletone A, Sticchi L, et al. Influenza vaccination in healthcare workers: a comprehensive critical appraisal of the literature [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14 (3): 772-789. DOI: 10.1080/21645515.2017.1348442.
- [15] Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Plos One*, 2011, 6 (10): e26239. DOI: 10.1371/journal.pone.0026239.
- [16] 朱爱琴, 郑亚明, 秦颖, 等. 中国流感经济负担研究系统综述 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53 (10): 1043-1048. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.017. Zhu AQ, Zheng YM, Qin Y, et al. A systematic review of the economic burden of influenza in China [J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53 (10): 1043-1048.
- [17] Yang J, Jit M, Zheng Y, et al. The impact of influenza on the health related quality of life in China: an EQ-5D survey [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17 (1): 686. DOI: 10.1186/s12879-017-2801-2.
- [18] 中华人民共和国卫生部. 流感样病例暴发疫情处置指南 (2012 年版) [J]. *传染病信息*, 2012, 25 (6): 321-323. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2012.06.001.
- [19] Aysert-Yildiz P, Aktas F. Investigation of influenza and respiratory viruses in hospitalised patients with influenza-like illness in an emergency room [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2019, 13 (11): 1021-1028. DOI: 10.3855/jidc.10893.
- [20] Aung AH, Lye DC, Cui L, Ooi CK, Chow ALP. The “timeless” use of influenza-like illness criteria for influenza detection in the tropics [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 106: 160-168. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.03.045.
- [21] Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 3243-3247. DOI: 10.1001/archinte.160.21.3243.
- [22] Falsey AR, Baran A, Walsh EE. Should clinical case definitions of influenza in hospitalized older adults include fever? [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2015, 9 (Suppl 1): 23-29. DOI: 10.1111/irv.12316.
- [23] Keilich SR, Bartley JM, Haynes L. Diminished immune responses with aging predispose older adults to common and uncommon influenza complications [J]. *Cell Immunol*, 2019, 345: 103992. DOI: 10.1016/j.cellimm.2019.103992
- [24] Foster ED, Cavanaugh JE, Haynes WG, et al. Acute myocardial infarctions, strokes and influenza: seasonal and pandemic effects [J]. *Epidemiol Infect*, 2013, 141 (4): 735-744. DOI: 10.1017/S0950268812002890.
- [25] Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (4): 345-353. DOI: 10.1056/NEJMoa1702090.
- [26] Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (25): 2611-2618. DOI: 10.1056/NEJMoa041747.
- [27] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States [J]. *Jama*, 2004, 292 (11): 1333-1340. DOI: 10.1001/jama.292.11.1333.
- [28] Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness [J]. *J Infect Dis*, 2008, 198 (7): 962-970. DOI: 10.1086/591708.
- [29] Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ, et al. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968 - 1969: experience in a city-county hospital [J]. *Arch Intern Med*, 1971, 127 (6): 1037-1041. DOI: 10.1001/archinte.1971.00310180053006.
- [30] Ison MG. Influenza prevention and treatment in transplant recipients and immunocompromised hosts [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7 Suppl 3 (Suppl 3): 60-66. DOI: 10.1111/irv.12170.
- [31] Bosaeed M, Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14 (6): 1311-1322. DOI: 10.1080/21645515.2018.1445446.
- [32] Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2002, 2 (3): 287-91. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2002.20315.x.
- [33] Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, et al. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11 (5): 372-93. DOI: 10.1111/irv.12470.
- [34] Kumar D, Michaels MG, Morris MI, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10 (8): 521-6. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70133-X.
- [35] Mombelli M, Kampouri E, Manuel O. Influenza in solid organ transplant recipients: epidemiology, management, and outcomes [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020, 18 (2): 103-112. DOI: 10.1080/14787210.2020.1713098.
- [36] Reid G, Huprikar S, Patel G, et al. A multicenter evaluation of pandemic influenza A/H1N1 in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15 (5): 487-492. DOI: 10.1111/tid.12116.
- [37] Sheth AN, Patel P, Peters PJ. Influenza and HIV: lessons from the 2009 H1N1 influenza pandemic [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2011, 8 (3): 181-191. DOI: 10.1007/s11904-011-0086-4.
- [38] 王爱彬, 田地, 宋美华, 等. 妊娠合并甲型流行性感胃患者需要住院治疗的影响因素 [J]. *中华传染病杂志*, 2021 (5): 281-284. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200710-00709.
- [39] Callaghan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998-2005 [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115 (5): 919-923. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181d99d85.
- [40] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice

- guidelines by the infectious diseases society of America; 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(6):895-902. DOI: 10.1093/cid/ciy874.
- [41] Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(4):809-823. DOI: 10.1093/humrep/det455.
- [42] Abdullahi H, Elnahas A, Konje JC. Seasonal influenza during pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 258:235-239. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.01.005.
- [43] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2015年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015(17):1296-1303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.17.005.
- [44] Shi T, Nie Z, Huang L, et al. Mortality risk factors in children with severe influenza virus infection admitted to the pediatric intensive care unit [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(35):e16861. DOI: 10.1097/MD.000000000016861.
- [45] 李薇,刘蕊,许楠,等. 不同类型流行性感冒儿童的临床特征及流行病学分析[J]. *中日友好医院学报*, 2018(4):195-198. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2018.04.001.
- [46] 邢正,付丹. 儿童流感病毒感染临床特点及重症病例危险因素分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2021(5). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2021.05.007.
- [47] 于芹,周慧,张涛,李承联,武宇辉. 儿童流行性感冒相关死亡病例临床特点及危险因素分析[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(11):910-916. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200526-00546.
- [48] Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(6):394-409. DOI: 10.7326/M17-0848.
- [49] Gentilotti E, De Nardo P, Cremonini E, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests in acute community-acquired lower respiratory tract infections. A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(4):13-22. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.025.
- [50] Uyeky TM. Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(2):279-290. DOI:10.1086/600035.
- [51] World Health Organization. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis [EB/OL]. (2010-01-01) [2022-01-28]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599283>.
- [52] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [53] Mulrennan S, Tempone SS, Ling IT, et al. Pandemic influenza (H1N1) 2009 pneumonia: CURB-65 score for predicting severity and nasopharyngeal sampling for diagnosis are unreliable [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9):e12849. DOI: 10.1371/journal.pone.0012849.
- [54] Myles PR, Nguyen-Van-Tam JS, Lim WS, et al. Comparison of CATs, CURB-65 and PMEWS as triage tools in pandemic influenza admissions to UK hospitals: case control analysis using retrospective data [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34428. DOI: 10.1371/journal.pone.0034428.
- [55] Papadimitriou-Olivgeris M, Gkikopoulos N, Wüst M, et al. Predictors of mortality of influenza virus infections in a Swiss Hospital during four influenza seasons: Role of quick sequential organ failure assessment [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 74:86-91. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.12.022.
- [56] Chang SH, Yeh CC, Chen YA, et al. Quick-SOFA score to predict mortality among geriatric patients with influenza in the emergency department [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(23):e15966. DOI: 10.1097/MD.0000000000015966.
- [57] Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20(2):127-33. DOI: 10.1097/00006454-200102000-00002.
- [58] Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(13):874-80. DOI: 10.1056/NEJM199709253371302.
- [59] Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group [J]. *Lancet*, 2000, 355(9218):1845-1850. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02288-1.
- [60] 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. US Oral Neuraminidase Study Group [J]. *JAMA*, 2000, 283(8):1016-24. DOI: 10.1001/jama.283.8.1016.
- [61] Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, 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):1240-6. DOI: 10.1001/jama.282.13.1240.
- [62] Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 44(Suppl B):23-9. DOI: 10.1093/jac/44.suppl_2.23.
- [63] Hedrick JA, Barzilay A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(5):410-7. DOI: 10.1097/00006454-200005000-00005.
- [64] Boivin G, Goyette N, Hardy I, et al. Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults [J]. *J Infect Dis*, 2000, 181(4):1471-4. DOI: 10.1086/315392.
- [65] Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. IMPACT Study Group. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(1):123-9. DOI: 10.1093/jac/dkg007.
- [66] Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir

- treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(8):887-94. DOI: 10.1086/656408.
- [67] Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2015, 385(9979):1729-1737. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62449-1.
- [68] Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(10):1492-1500. DOI: 10.1093/cid/cix1040.
- [69] Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A (H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: an individual participant data meta analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(10):1328-1334. DOI: 10.1093/cid/cix127.
- [70] Hsu J, Santesso N, Mustafa R, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(7):512-24. DOI: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00411.
- [71] Fry AM, Goswami D, Nahar K, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(2):109-118. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70267-6
- [72] Doll MK, Winters N, Boikos C, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(11):2990-3007. DOI: 10.1093/jac/dkx271.
- [73] Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(1):27-35. DOI: 10.1056/NEJMoa0910444.
- [74] Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, et al. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A (H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(4):553-63. DOI: 10.1093/infdis/jis726.
- [75] Louie JK, Yang S, Samuel MC, et al. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza [J]. *Pediatrics*, 2013, 132(6):e1539-45. DOI: 10.1542/peds.2013-2149.
- [76] Lee N, Leo YS, Cao B, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(6):1642-52. DOI: 10.1183/09031936.0016.
- [77] 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.
- [78] Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for clinicians on the use of RT-PCR and other molecular assays for diagnosis of influenza virus infection [EB/OL]. (2015-02-10) [2022-01-28] <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>.
- [79] Beigel JH, Hayden FG. Influenza therapeutics in clinical practice—challenges and recent advances [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(4):a038463. DOI: 10.1101/cshperspect.a038463.
- [80] Chairat K, Tarning J, White NJ, Lindgardh N. Pharmacokinetic properties of anti-influenza neuraminidase inhibitors [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013;53(2):119-139. DOI: 10.1177/0091270012440280.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 李琳琳, 解东敏, 于新祥, 等. 奥司他韦联合常见中药治疗流感研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(33):57-60.
- [84] 宋立刚, 袁晔, 闵吕敏. 磷酸奥司他韦(达非)的安全使用 [J]. *天津药学*, 2006, 18(1):34-35. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2006.01.017.
- [85] 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. US Oral Neuraminidase Study Group [J]. *JAMA*, 2000, 283(8):1016-1024. DOI: 10.1001/jama.283.8.1016.
- [86] Martin C, Mahoney P, Ward P. Oral oseltamivir reduces febrile illness in patients considered at high risk of influenza complications [J]. *International Congress*, 2001, 1219(1219):807-811. DOI: 10.1016/S0531-5131(01)00359-4.
- [87] 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.
- [88] Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, et al. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(3):339-45. DOI: 10.1086/589748.
- [89] Sugaya N, Mitamura K, Yamazaki M, et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(2):197-202. DOI: 10.1086/509925.
- [90] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8751.2020.05.003.
- [91] Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 44 Suppl B:23-29. DOI: 10.1093/jac/44.suppl_2.23.
- [92] 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.
- [93] Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. Zanamivir treatment is

- equally effective for both influenza A and influenza B [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(12):1666. DOI: 10.1086/518385.
- [94] 卞家蓉, 修清玉. 神经氨酸酶抑制剂扎那米韦的药理作用与临床应用. *中国新药与临床杂志*. 2013;32(8):614-618.
- [95] 刘秀菊, 董维冲, 郭鹏辉等. 帕拉米韦治疗流感的临床研究进展. *中国新药杂志*. 2017;26(8):899-903.
- [96] 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.
- [97] Ison MG, Hui DS, Clezy K, et al. A clinical trial of intravenous peramivir compared with oral oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in hospitalized adults [J]. *Antivir Ther*, 2013, 18(5):651-661. DOI: 10.3851/IMP2442.
- [98] de Jong MD, Ison MG, Monto AS, et al. Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(12):e172-e185. DOI:10.1093/cid/ciu632.
- [99] Ison MG, Fraiz J, Heller B, et al. Intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients [J]. *Antivir Ther*, 2014, 19(4):349-61. DOI: 10.3851/imp2680.
- [100] Lee J, Park JH, Jwa H, Kim YH. Comparison of efficacy of intravenous peramivir and oral oseltamivir for the treatment of influenza: systematic review and meta-analysis [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(4):778-785. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.4.778.
- [101] Influenza antiviral medications; summary for clinicians. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm#summary>.
- [102] Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10):913-923. DOI: 10.1056/NEJMoa1716197.
- [103] Baker DE. Baloxavir marboxil [J]. *Hosp Pharm*, 2019, 54(3):165-169. DOI: 10.1177/0018578719841044.
- [104] 陈本川. 抗流感病毒新药——巴洛沙韦玛波西酯(Baloxavir marboxil). *医药导报*. 2019;(4):533-538. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2019.04.028.
- [105] Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10):1204-1214. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9.
- [106] Komeda T, Takazono T, Hosogaya N, et al. Comparison of Hospitalization Incidence in Influenza Outpatients Treated With Baloxavir Marboxil or Neuraminidase Inhibitors: A Health Insurance Claims Database Study [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(5):e1181-e1190. DOI: 10.1093/cid/ciaa1870.
- [107] 赖莎, 马建春, 杨泽民, 等. 法维拉韦的抗新型冠状病毒潜力及其临床应用[J]. *今日药学*, 2020, 30(6):372-376. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2020.06.002.
- [108] Takashita E. Influenza Polymerase Inhibitors; Mechanisms of Action and Resistance [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(5):a038687. DOI: 10.1101/cshperspect.a038687.
- [109] Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
- [110] 抗流感病毒药物“AVIGAN®片剂 200 mg”在日本的新药申请批准. <https://www.toyama-chemical.co.jp/eng/news/news140324e.html>.
- [111] 赵旭, 周辛波, 钟武等. 抗病毒药物——法匹拉韦. *临床药物治疗杂志*. 2015;(4):16-20.
- [112] Epstein C. Experience with favipiravir in phase 3 and implications for future studies [C] // 5th Isriv-AVG Conference; Prevention and Treatment of RVIs; Antivirals, Traditional Therapies and Host-directed Interventions, 2017, Shanghai, China.
- [113] Report on the Deliberation Results. Japan: Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare, 2014:111.
- [114] 熊婧, 严菁, 刘毅, 等. 抗新型冠状病毒候选药物法维拉韦首批国家对照品的研制[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(01):52-56.
- [115] Cök S, Bahçecioglu Ö F, Durmuş M, et al. The safety profile of favipiravir in COVID-19 patients with severe renal impairment [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(12):e14938. DOI: 10.1111/ijcp.14938.
- [116] 单慧, 王倩, 张雪媛, 等. 盐酸阿比多尔临床药理学综述[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(3):340-344. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2020.03.021.
- [117] Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(2):206-214. DOI: 10.1073/pnas.1617020114.
- [118] Liu Q, Xiong HR, Lu L, et al. Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(8):1075-1083. DOI: 10.1038/aps.2013.54.
- [119] 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.
- [120] Leneva IA, Falynskova IN, Makhmudova NR, et al. Umifenovir susceptibility monitoring and characterization of influenza viruses isolated during ARBITR clinical study [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(4):588-597. DOI: 10.1002/jmv.25358.
- [121] Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(1):27-35. DOI: 10.1056/NEJMoa0910444.
- [122] Oboho IK, Reed C, Gargiullo P, et al. Benefit of Early Initiation of Influenza Antiviral Treatment to Pregnant Women Hospitalized With Laboratory-Confirmed Influenza [J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(4):507-15. DOI: 10.1093/infdis/jiw033.
- [123] Greer LG, Leff RD, Rogers VL, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir according to trimester of pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(6 Suppl 1):S89-93. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.005.
- [124] Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al. Safety of

- neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women [J]. *CMAJ*, 2009, 181(1/2):55-58. DOI: 10.1503/cmaj.090866.
- [125] Dickey RP, Xiong X, Xie Y, et al. Effect of maternal height and weight on risk for preterm singleton and twin births resulting from IVF in the United States, 2008 – 2010 [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(4):349. e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.052.
- [126] Saito S, Minakami H, Nakai A, et al. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009 [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209:130. e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.04.007.
- [127] Wollenhaupt M, Chandrasekaran A, Tomianovic D. The safety of oseltamivir in pregnancy: an updated review of post - marketing data [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23(10):1035-1042. DOI: 10.1002/pds.3673.
- [128] 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):901-6. DOI: 10.1111/1471-0528.12640.
- [129] Xie HY, Yasseen AS 3rd, Xie RH, et al. Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(4):293. e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.01.015.
- [130] 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.
- [131] 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2021-2022) [J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(10):1722-1749. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210913-00732.
- [132] Rüttimeann RW, Bonvehí PE, Vilar-Compte D, et al. Influenza among the elderly in the Americas: a consensus statement [J]. *Rev Panam Salud Publica*, 2013, 33(6):446-452.
- [133] Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Oseltamivir Compassionate Use Program Group. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000 [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(4):608-616. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50153.x.
- [134] Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 347:f5061. Published 2013 Aug 23. DOI: 10.1136/bmj.f5061.
- [135] Shim SJ, Chan M, Owens L, et al. Rate of use and effectiveness of oseltamivir in the treatment of influenza illness in high-risk populations: a systematic review and meta-analysis [J]. *Health Sci Rep*, 2021, 4(1):e241. Published 2021 Feb 10. DOI: 10.1002/hsr2.241.
- [136] Marshall RJ, Armart P, Hulme KD, et al. Glycemic variability in diabetes increases the severity of influenza [J]. *mBio*, 2020, 11(2):e02841-19. Published 2020 Mar 24. DOI:10.1128/mBio.02841-19.
- [137] Lewing BD, Wallick C, To TM, et al. Short and long-term impact of influenza infection on individuals with type 2 diabetes: effect on healthcare utilization and diabetes complications [J]. *Diabetes Manag*, 2021, 11(2):171-179.
- [138] Orzeck EA, Shi N, Blumentals WA. Oseltamivir and the risk of influenza-related complications and hospitalizations in patients with diabetes [J]. *Clin Ther*, 2007, 29(10):2246-2255. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.10.001. PMID: 18042482.
- [139] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(6):895-902. DOI: 10.1093/cid/ciy874.
- [140] Petersen E, Koopmans M, Go U, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(9):e238-e244. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9.
- [141] 邓伟吾, 李庆云, 钟南山, 等. 流感季节磷酸奥司他韦治疗临床诊断的流感疑似患者的疗效与安全性研究. *中华医学杂志*, 2004; 84(24):2132-2136. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2004.24.022.
- [142] Hirotsu N, Saisho Y, Hasegawa T. The effect of neuraminidase inhibitors on household transmission in Japanese patients with influenza A and B infection: a prospective, observational study [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2019, 13(2):123-132. DOI: 10.1111/irv.12590.
- [143] Komeda T, Takazono T, Hosogaya N, et al. Comparison of household transmission of influenza virus from index patients treated with Baloxavir Marboxil or neuraminidase inhibitors: a health insurance claims database study [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(11):e859-e867. DOI: 10.1093/cid/ciaa1622.
- [144] 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2021-2022). *中华医学杂志*, 2021; 101(40):3287-3312. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20210913-00732.
- [145] Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1):36-44. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X.
- [146] Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(18):1336-1343. DOI: 10.1056/NEJM199910283411802.
- [147] Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 1999, 282(1):31-35. DOI: 10.1001/jama.282.1.31.
- [148] LaForce C, Man CY, Henderson FW, et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling, high-risk adult and adolescent subjects: a 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Clin Ther*, 2007, 29(8):1579-1578. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.08.023.

- [149] Ison MG, Szakaly P, Shapira MY, et al. Efficacy and safety of oral oseltamivir for influenza prophylaxis in transplant recipients [J]. *Antivir Ther*, 2012, 17 (6):955-64. DOI: 10.3851/IMP2192.
- [150] Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza [EB/OL] (2019-01-04) [2022-01-28]. https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm.
- [151] Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2001, 285 (6):748-754. DOI: 10.1001/jama.285.6.748
- [152] Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis [J]. *J Infect Dis*, 2004, 189 (3):440-9. DOI: 10.1086/381128.
- [153] Kaiser L, Henry D, Flack NP, et al. Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 (3):587-589. DOI: 10.1086/313696.
- [154] Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343 (18):1282-1289. DOI: 10.1056/NEJM200011023431801.
- [155] Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households [J]. *J Infect Dis*, 2002, 186 (11):1582-1588. DOI: 10.1086/345722.
- [156] Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, et al. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review [J]. *J Infect*, 2011, 62(1):14-25. DOI:10.1016/j.jinf.2010.10.003.
- [157] Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Baloxavir Marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (4):309-320. DOI: 10.1056/NEJMoa1915341.

(收稿日期:2022-03-22)

(本文编辑:楚青)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

有关文稿中法定计量单位的书写要求

具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在首次出现不常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物内的压力单位使用 mmHg 或 cmH_2O ,但文中首次出现时用括号加注 [$1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$] 或 [$1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$]。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母。

