

奥司他韦治疗甲型流感的临床研究进展

樊红波^{1*}, 郭晶², 李俊生³, 边蕊⁴, 果茵茵^{5#}(1. 天水市中医医院药剂科, 甘肃天水 741000; 2. 天水市中医医院普外科, 甘肃天水 741000; 3. 天水市第一人民医院药剂科, 甘肃天水 741000; 4. 甘肃省临洮县中医医院药剂科, 甘肃临洮 730500; 5. 兰州大学第二医院药学部, 甘肃兰州 730030)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)03-0381-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.029

摘要 奥司他韦是目前临床上最常用的抗甲型流感病毒药。但是,世界卫生组织在2017年更新基本药物目录清单时将奥司他韦由核心用药降为辅助用药,并考虑在下一期目录中删除该药。而各国关于流感病毒的最新指南中仍然推荐奥司他韦为一类药物,推荐在发病48 h内尽早应用,且有部分研究推荐重症患者采用大剂量疗法。本文就世界卫生组织及各国指南的不同决策进行相应的文献回顾性分析,分析奥司他韦降级及推荐的循证医学证据,并对重症患者的治疗剂量进行相应探讨。

关键词 奥司他韦; 甲型流感; 临床进展; 时间窗; 剂量选择

Progress of Oseltamivir in the Treatment of Influenza A

FAN Hongbo¹, GUO Jing², LI Junsheng³, BIAN Rui⁴, GUO Yinyin⁵(1. Dept. of Pharmacy, Tianshui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Gansu Tianshui 741000, China; 2. Dept. of General Surgery, Tianshui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Gansu Tianshui 741000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Tianshui First People's Hospital, Gansu Tianshui 741000, China; 4. Dept. of Pharmacy, Gansu Province Lintao County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Gansu Lintao 730500, China; 5. Dept. of Pharmacy, Lanzhou University Second Hospital, Gansu Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT Oseltamivir is one of the most commonly used anti-influenza A virus drugs in clinic. However, when the World Health Organization updated the list of essential medicines in 2017, oseltamivir was adjusted from the core drug to the auxiliary drug, and oseltamivir was considered to be deleted in the next issue of the list. The latest guidelines in various countries still recommended oseltamivir as the first-line drug, and which was recommended to be applied as soon as possible within 48 h after onset, some studies recommended high-dose therapy for patients in severe cases. This paper retrospectively analyzes the relevant literature on the different decisions made by WHO and national guidelines, summarizes the evidence-based medical evidence for the downgrade of oseltamivir and the recommendation of oseltamivir, and discusses the corresponding therapeutic dose for patients in severe cases.

KEYWORDS Oseltamivir; Influenza A; Clinical progress; Time window; Dosage selection

目前,抗流感病毒药包括离子通道 M2 蛋白阻滞剂和神经氨酸酶抑制剂(nueraminidase inhibitor, NAI),两者代表药物分别有金刚烷胺和奥司他韦^[1]。前者通过抑制病毒复制早期核糖蛋白复合体的解离及复制后期由血凝素介导的病毒向细胞内转运的过程,干扰流感病毒 RNA 脱壳及核酸转移至宿主胞质而发挥作用,仅对甲型流感病毒有效,对乙型流感病毒无效。美国疾病控制和预防中心(centers for disease control and prevention, CDC)在2018—2019年的流感病毒检测数据表明,甲型 H₁N₁ 及 H₃N₂ 流感病毒对离子通道 M2 蛋白阻滞剂(金

刚烷胺及金刚乙胺)耐药率较高,因此限制了该类药物的临床应用^[2]。神经氨酸酶(nueraminidase, NA)是流感病毒表面抗原性刺突之一,通过水解病毒感染细胞表面糖蛋白末端的 N-乙酰神经氨酸,促使成熟病毒体芽生释放,并通过破坏与细胞膜上病毒特异受体的结合,液化细胞表面黏液,促使病毒从细胞上解离及病毒扩散^[3]。NAI 通过改变 NA 活性位点结构,阻止病毒在人体内细胞间的传播和增殖,对甲型、乙型流感病毒均有效。

中国国家流感中心监测数据显示,2018年4月2日至2019年3月3日我国流感病毒主要是甲型 H₁N₁ 流感病毒,其次为甲型 H₃N₂ 流感病毒^[4]。另外,2018年4月以来的全国耐药性监测数据显示,所有甲型 H₁N₁ 和 H₃N₂ 流感病毒株均对烷胺类药物耐药;所有甲型 H₃N₂、乙型流感病毒株均对 NAI

* 主管药师,医学硕士。研究方向:临床药学。E-mail: fanhb163@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: guoyinyin1026@163.com

敏感;除9株甲型H₁N₁流感病毒株对NAI的敏感性高度降低外,其余甲型H₁N₁流感病毒株均对NAI敏感。美国CDC监测的2018—2019年流感病毒数据与我国相似^[2]。

1 奥司他韦治疗甲型流感的临床研究进展

奥司他韦是目前最常用的抗甲型流感病毒药,在我国流行性感爆发发的季节里,部分省份甚至出现奥司他韦断货的情况。但2017年世界卫生组织(world health organization, WHO)更新的《基本药物标准清单》摘要中表明,奥司他韦并未达到2009年首次列入名单时的预期临床疗效,因此将其从核心药物移至辅助药物,并注明该药的使用仅限于确诊或疑似流感病毒感染的重症住院患者,若无新证据表明奥司他韦在流行性感冒中的获益,WHO将考虑在下一期目录中删除奥司他韦^[5-6]。

WHO这一决定的主要支持证据之一来自于2014年Jefferson等^[7]发表的一篇关于奥司他韦治疗流行性感临床研究报告的系统回顾。该研究对2013年7月22日前在欧洲药物管理局注册的和罗氏公司的83项临床研究报告进行了系统性分析,结果表明,在成人治疗试验中,奥司他韦可将临床症状首次缓解的时间缩短16.8h,并降低细菌性肺炎的发生率,但并不能降低患者的入院率,支气管炎、中耳炎及鼻窦炎的发生率。在不良反应方面,奥司他韦可增加成人恶心和儿童呕吐的风险。预防性试验结果表明,奥司他韦可减少家庭及个人55%的流行性感症状,对无症状的流感病毒感染及其传播无显著影响,但可增加精神事件、头痛及恶心等不良反应的发生^[7]。我国的临床研究也发现,奥司他韦仅可有限地缩短病程。如李龙芸等^[8]进行的一项多中心随机对照试验结果表明,奥司他韦仅可缩短3.4h的病程。2016年Heneghan等^[9]发表的一篇关于NAI治疗流行性感时的调节作用和死亡率的卫生技术评估表明,奥司他韦降低死亡风险的证据不足。WHO主要通过参考上述2篇循证医学证据后认为,奥司他韦治疗甲型流感病毒时,仅可小幅度缩短成人流行性感症状持续的时间,但会增加成人恶心呕吐、精神事件和儿童呕吐的风险,同时并不能降低患者死亡率。因此,治疗性或预防性应用奥司他韦抗流感病毒时,应权衡利弊^[10]。

而另一项关于奥司他韦治疗成人流行性感冒的随机对照荟萃分析结果显示,奥司他韦不仅能将流行性感患者的症状缓解时间从122.7h缩短至97.5h,即缩短25.2h(21%的病程),还可减少44%的细菌性下呼吸道感染并发症(如支气管炎、肺炎等)的发生,能减少因各种原因引起的住院人数;与安慰剂相比,并未发现奥司他韦在神经或精神方面的不良反应或其他严重不良事件,且其能有效减少呼吸道、胸廓和纵隔疾病等不良反应的发生,但增加了恶心、呕吐等消化不良反应的发生概率^[11]。值得关注的是,该研究的部分试验与2016年Heneghan等^[9]的卫生技术评估中部分试验有重叠。

由此可见,奥司他韦仅可小幅度缩短患者症状缓解时间,可减少细菌性下呼吸道感染的发生,但增加了恶心、呕吐等不良反应的发生,至于是否可以降低患者的住院率,目前仍存在

争议。

2 奥司他韦治疗甲型流感时间窗的选择

在WHO将奥司他韦降为辅助用药后,2019年英国公共卫生部(public health england, PHE)发布的《PHE指南:应用抗病毒药物治疗和预防季节性流感(v9.1)》^[12]、2019年美国CDC颁布的《抗流感病毒药物概述》^[13]、2018年美国传染病学会发布的《季节性流感诊断、治疗、药物预防和机构内暴发管理的最新进展》^[14]以及2018年我国国家卫生和计划生育委员会发布的《流行性感诊疗方案(2018年版)》^[15]中均仍推荐奥司他韦为甲型流感病毒的一线治疗药物。在治疗时间窗的选择上,各大指南均建议对于高危人群怀疑流感病毒感染时(妊娠期妇女、高龄患者、儿童、合并多种基础疾病及免疫缺陷的患者),不必等待病原学证据,应立即给予药物治疗,且均强调临床获益最大的治疗时间窗为发病后48h内。

奥司他韦治疗甲型流感病毒的最佳时间窗为发病后48h内,是因为甲型流感病毒在大多数人群发病后1~2d达到体内复制高峰,并在6~7d降至检测不到的水平^[16]。美国一项研究发现,与安慰剂相比,成人流行性感发生36h内给予奥司他韦治疗,可缩短约30%的病程,并使病情严重程度降低近40%,且可将机体恢复正常的时间提前2d以上^[17]。另一项奥司他韦治疗重症儿童流行性感冒的临床研究结果表明,48h内进行NAI治疗不仅可将平均病程缩短36h(26%的病程),还可减少咳嗽、鼻炎和持续发热等症状的发生,同时使细菌性感染的发生率降低44%^[18]。林江涛等^[19]进行的一项多中心临床随机对照研究结果显示,流行性感患者48h给予奥司他韦治疗,平均病程缓解时间为(110±126)h,而对照组为(174±93)h,提示奥司他韦可缩短64h的病程缓解时间;该研究结果还显示,奥司他韦可有效缩短患者平均发热时间。

一项涉及全世界78个中心29234例甲型H₁N₁流感患者的Meta分析结果显示,所有2d内应用NAI的病例,死亡率均显著降低(儿童除外),而对于ICU的患者任何时间段应用NAI均可显著降低死亡率;另外,该研究结果显示,与2d内应用NAI相比,每延迟1d使用NAI,患者死亡率将会明显升高^[20]。

因此,在患者发病后48h内尽早给予奥司他韦治疗可有效减少并发症,抑制病毒扩散、复制,缩短病程,并降低死亡率。值得注意的是,上述关于奥司他韦降低死亡率的研究结果与2016年Heneghan等^[9]的研究结果存在差异,考虑原因可能是疾病早期(推荐48h内)应用奥司他韦可显著降低死亡率。

3 重症流行性感患者奥司他韦的选择剂量

大部分甲型流感病毒感染患者的临床症状类似于季节性流感,轻症仅出现发热、咳嗽、扁桃体肿大、流涕及肌肉酸痛等,重症则主要表现为发热、咳嗽及呼吸困难,重症患者咳嗽、呼吸困难的比及最高体温均显著高于轻症患者^[21]。通常奥司他韦治疗流感病毒感染的标准方案为75mg,1日2次,疗程5d^[22]。但2010年WHO《2009年甲型H₁N₁流感大流行及其他流感病毒药物管理指南》^[23]中认为,对于重症患者,可选择

单次大剂量即 150 mg, 给药频率与疗程均不变。因为研究发现尽管早期使用了标准剂量的奥司他韦, 但给药后 1~3 d 内仍可观察到病情进展; 而成人患者特别是伴有肺炎或临床病情进展的患者, 使用 150 mg, 1 日 2 次的方案已被证实安全, 鉴于甲型流感病毒持续复制时间长、耐药风险高, 因此, 建议重症患者给予单次大剂量奥司他韦即 150 mg, 1 日 2 次的治疗方案^[24-25]。

虽然我国《中国国家处方集: 化学药品与生物制品卷》(2010 年版)^[26]、《内科学》(第 9 版)^[27]、《甲型 H₁N₁ 流感诊疗方案(2009 年第 3 版)》^[28] 及《流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识》(2016 年版)^[29] 均采纳了重症流行性感冒患者奥司他韦大剂量的疗法, 但 2015 年美国 CDC 参考循证医学证据后发现, 重症成人患者口服或肠内给予奥司他韦可被充分吸收, 标准剂量即可产生有效的血药浓度, 且现有证据表明大剂量奥司他韦并未带来更多的临床获益^[30-31]。

如东南亚感染性疾病临床研究组织进行的一项不同剂量奥司他韦治疗重症流行性感冒的随机对照研究结果显示, 常规剂量(75 mg, 1 日 2 次)和大剂量(150 mg, 1 日 2 次)奥司他韦治疗方案, 不仅在患者第 5 日病毒 RNA 阳性率、治疗失败率及死亡率等方面的差异均无统计学意义, 且在呼吸条件支持、入住 ICU 时间及不良反应发生率等方面的差异也无统计学意义, 该项研究涉及东南亚 13 家医院的 326 例甲型流感病毒(H₇N₁、H₃N₁ 及 H₅N₁) 感染患者^[32]。

肥胖是 2009 年甲型 H₁N₁ 流感大流行期间导致严重症状和不良后果的重要独立危险因素, 在我国有将大剂量奥司他韦应用于重症肥胖患者, 但是缺乏大型随机对照试验^[33-34]。也有研究结果表明, 奥司他韦不同剂量(1 日 2 次, 1 次 75 mg 或 150 mg) 在肥胖与非肥胖患者中的活性代谢产物(奥司他韦羧酸盐)暴露量相似, 因此, 75 mg, 1 日 2 次的标准剂量同样适用于肥胖重症流行性感冒患者^[35-36]。

在临床治疗过程中, 还需关注重症患者可能存在甲型流感病毒持续复制时间更长、耐药风险更高的问题, 因此, 一些专家仍建议该类患者(肾功能正常)使用高剂量奥司他韦治疗^[29]。

综上所述, 虽然 WHO 在 2017 年将奥司他韦从核心用药降为辅助用药, 但美国、英国及我国关于流感病毒诊疗的最新指南中均推荐奥司他韦为甲型流感病毒的一线治疗药物, 推荐最佳治疗时间窗为发病后 48 h 内。奥司他韦可小幅度缩短成人患者临床症状缓解时间, 有效降低细菌性感染并发症的发生率, 但在降低死亡率方面仍存在争议, 这可能与治疗时间窗有关。鉴于重症患者甲型流感病毒复制周期长、易耐药的药性, 部分专家建议采用奥司他韦 150 mg, 1 日 2 次的治疗方案; 对于其他患者(包括肥胖患者), 给予 150 mg, 1 日 2 次的奥司他韦, 仍缺乏大规模的随机对照研究。

参考文献

- [1] 李琳. 甲型流感病毒对奥司他韦耐药性的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Weekly U. S. Influenza Surveillance Report. 2018-2019 Influenza Season Week 9 ending March[EB/OL]. (2019-03-09) [2019-12-11]. <https://www.cdc.gov>.

- gov/flu/weekly/.
- [3] 谭福燕, 乔乔, 王敏, 等. 不同时期 H1N1 甲型流感病毒 H1 血凝素蛋白的特征比较[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2016, 56(5): 33-39.
- [4] 中国国家流感中心. 2019 年第 9 周第 533 期中国流感监测周报[EB/OL]. (2019-03-09) [2019-12-11]. <http://www.chinaivdc.cn/cnic/zyzx/lgzb/201903/P020190309384610564419.pdf>.
- [5] Kmietowicz Z. WHO downgrades oseltamivir on drugs list after reviewing evidence[J]. BMJ, 2017, 357:j2841.
- [6] World Health Organization. Report of the 21st WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, Executive Summary[EB/OL]. (2019-07-23) [2019-12-11]. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
- [7] 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.
- [8] 李龙芸, 蔡柏蔷, 王孟昭, 等. 磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的多中心临床研究[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(12): 838-842.
- [9] Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data[J]. Health Technol Assess, 2016, 20(42): 1-242.
- [10] 沈银忠, 卢洪洲. 流行性感冒和禽流感的抗病毒治疗[J]. 上海医药, 2013, 34(11): 3-7.
- [11] 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.
- [12] Public Health England. PHE Guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza (2019, Version 9.1)[EB/OL]. (2019-10-08) [2019-12-11]. <https://www.gov.uk/government/publications/influenza-treatment-and-prophylaxis-using-anti-viral-agents>.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians[EB/OL]. (2019-03-12) [2019-12-11]. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
- [14] 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): e1-e47.
- [15] 国家卫生和计划生育委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2018 年版)[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(2): 181-184.
- [16] Ip DKM, Lau LLH, Chan KH, et al. The dynamic relationship between clinical symptomatology and viral shedding in naturally acquired seasonal and pandemic influenza virus infections[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): 431-437.
- [17] 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.

- [18] Louie JK, Yang S, Samuel MC, et al. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(6): e1539-e1545.
- [19] 林江涛,于学忠,崔德健,等. 磷酸奥司他韦治疗高危人群流行性感患者多中心临床随机对照研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(7): 455-459.
- [20] 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.
- [21] 袁虹,杨桂林,刘映霞,等. 轻型和重型甲型 H1N1 流行性感患者临床特征、病毒载量以及排毒时间分析比较[J]. *中华传染病杂志*, 2010, 28(12): 722-726.
- [22] 陈庆明. 抗流感药奥司他韦[J]. *天津药学*, 2003, 15(6): 65-67.
- [23] World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmaceutical Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and other Influenza Viruses[EB/OL]. (2010-02-16) [2019-12-11]. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf.
- [24] Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(3): 261-273.
- [25] Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(18): 1708-1719.
- [26] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集: 化学药品与生物制品卷[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 392.
- [27] 葛均波. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 52.
- [28] 钟南山, 李兰娟, 王辰, 等. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2009 年第 3 版)[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(45): 3173-3175.
- [29] 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会儿科学分会. 流行性感患者抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(2): 85-90.
- [30] 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.
- [31] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians [EB/OL]. (2015-02-25) [2019-12-11]. <https://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/antivirals/antiviral-summary-clinician-updated.pdf>.
- [32] 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.
- [33] 林群英, 郭丽景, 李军. 重症甲型 H1N1 流感合并两肺弥漫性肺炎的抢救体会[J]. *中国临床医学*, 2010, 17(6): 805-806.
- [34] 刘鲁沂, 梁亚凤, 梁作鹏, 等. 甲型 H1N1 流感危重症病人救治体会[C]//中国重症医学的创新与发展——第二届中国医师协会重症医学医师分会暨第九届中国病理生理学会危重病医学专业委员会 2010 年危重病医学全国会议会刊, 2010: 2.
- [35] Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza[J]. *CMAJ*, 2010, 82(4): 357-63.
- [36] Jittamala P, Pukrittayakamee S, Tarning J, et al. Pharmacokinetics of orally administered oseltamivir in healthy obese and nonobese Thai subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(3): 1615-1621.

(收稿日期: 2020-08-07)

(上接第 380 页)

- [18] 王毅军, 奚肇庆, 冯旰珠. 痰热清对呼吸道合胞病毒体外抑制作用研究[J]. *河北医药*, 2010, 32(24): 3447-3448.
- [19] 郑金粟, 顾立刚. 痰热清注射液对流感病毒 FM₁ 感染小鼠抗病毒作用的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(7): 851-854.
- [20] 赵峻峰, 刘文兵, 祝骥, 等. 痰热清注射液对重症肺炎患者免疫功能的影响[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(12): 2235, 2244.
- [21] 李承羽, 张晓雨, 刘斯, 等. 血必净注射液治疗新型冠状病毒感染的肺炎 (COVID-19) 证据基础及研究前瞻[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(2): 242-247.
- [22] 王靓, 郑云辉. 血必净注射液药理研究进展[J]. *临床医药实践*, 2016, 25(7): 542-544.
- [23] 冯燕燕, 谢媛媛, 汪艳平, 等. 基于“药物-靶点-通路”网络的血必净注射液治疗脓毒症分子调控机制[J]. *药学报*, 2017, 52(4): 556-562.
- [24] 胡红瞩, 徐东飞, 谢景峰, 等. 醒脑静注射液抗病毒及诱导干扰素的实验研究[J]. *中国中医急症*, 2000, 9(1): 34-36.
- [25] 魏晶晶. 醒脑静注射液对酒精性昏迷动物模型的促醒作用及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [26] 李俊芳. 醒脑静注射液的药理分析研究[J]. *中国药物经济学*, 2014, 9(1): 48-49.
- [27] 李旭, 陈岩, 张东伟, 等. 辨证应用参附及参麦注射液治疗感染性休克的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(5): 953-955.
- [28] 郭楠, 刘清泉, 江其敏, 等. 生脉、参附注射液治疗脓毒症休克的临床疗效观察[J]. *北京中医药*, 2011, 30(5): 329-333.
- [29] 郭秀芹, 孔立, 范开亮, 等. 参附注射液治疗脓毒症休克研究进展[J]. *新中医*, 2017, 49(6): 143-145.
- [30] 隆献, 万亮瑜. 生脉注射液和参麦注射液异同之探讨[J]. *中医药通报*, 2004, 3(4): 42-43.
- [31] 夏文广, 安长青, 郑娟娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究[J]. *中医杂志*, 2020, 61(5): 375-382.
- [32] 郭雯. 基于医疗数据的醒脑静使用情况分析及中药临床药师作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [33] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知: 中药成方制剂卷[S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 390-392.

(收稿日期: 2020-04-15)