

儿医 药讯

(季刊)

2020年第4期

总第76期

主办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主编：周崇臣

副主编：黄河湍

编辑部主任：马姝丽

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

牛振喜 刘晓玲

刘书源 乔岩岩

朱颖涛 李燕

李依琪 张胜男

张涛 张潇月

周宇雪 赵云

娄鑫 段彦彦

高俊星 黄伟

裴保方

联系电话：

0371 - 85515796

微信公众号：

今日药点

微信二维码：



内部刊物 免费交流

欢迎指正 欢迎投稿

目 录

药事头条

- 1 国家卫生健康委关于印发抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）的通知
- 5 国家医疗保障局、人力资源社会保障部印发 2020 年国家医保药品目录
- 6 河南药品集采拟中选结果出炉，最高降幅 98.91%！
- 7 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见

前沿论坛

- 8 Nature：双管齐下，新型抗生素不惧细菌耐药性，调动免疫系统，杀灭多种耐药菌
- 9 老药新用！抗腹泻药开启细胞自噬开关，驱使癌细胞死亡
- 10 中国儿童维生素 A、D 专家共识权威发布

工作与技术研究

- 12 儿童手足口病的治疗与预防
- 15 孟鲁司特钠不良反应分析
- 17 临床药学服务对儿童支气管哮喘治疗依从性及疗效的影响

临床指南

- 19 儿童流感诊断与治疗专家共识（2020 年版）
- 26 抗病毒药物在儿童病毒性呼吸道感染性疾病中的合理应用指南

科普讲堂

- 33 手把手教你分清楚抗生素、消炎药

药物警戒

- 34 美国警示阿替利珠单抗联合紫杉醇用于乳腺癌治疗的有效性和潜在安全性问题
- 34 美国 FDA 警示孕 20 周或之后使用非甾体抗炎药的羊水不足风险，建议孕 20 周或之后避免使用该类药物
- 36 英国警告 60mg 地舒单抗停用或延迟治疗后的多发性椎体骨折风险
- 37 日本警示哌拉西林他唑巴坦的低钾血症的风险
- 37 日本修订阿糖胞苷注射剂说明书
- 38 国家药监局关于修订盐酸西替利嗪口服制剂说明书的公告（2020 年第 123 号）

药事头条

国家卫生健康委关于印发 抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）的通知

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委：

为加强医疗机构抗肿瘤药物临床应用管理，提高抗肿瘤药物临床应用水平，保障医疗质量和医疗安全，国家卫生健康委组织制定了《抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）》（可在国家卫生健康委网站医政医管栏目下载）。现印发给你们，请遵照执行。

国家卫生健康委
2020年12月22日

抗肿瘤药物临床应用管理办法

（试行）

第一章 总 则

第一条 为加强医疗机构抗肿瘤药物临床应用管理，提高抗肿瘤药物临床应用水平，保障医疗质量和医疗安全，制定本办法。

第二条 本办法所称抗肿瘤药物，是指通过细胞杀伤、免疫调控、内分泌调节等途径，在细胞、分子水平进行作用，达到抑制肿瘤生长或消除肿瘤的药物，一般包括化学治疗药物、分子靶向治疗药物、免疫治疗药物、内分泌治疗药物等。

第三条 国家卫生健康委负责全国医疗机构抗肿瘤药物临床应用的监督管理。县级以上地方卫生健康行政部门负责本行政区域内医疗机构抗肿瘤药物临床应用的监督管理。

第四条 本办法适用于开展肿瘤诊疗、应用抗肿瘤药物的各级各类医疗机构抗肿瘤药物临床应用管理工作。

第五条 抗肿瘤药物临床应用应当遵循安全、有效、经济的原则。医疗机构和医务人员应当以循证医学证据为基础，以诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径和药品说明书等为依据，充分考虑药物临床治疗价值和可及性，合理应用抗肿瘤药物，以达

到治疗肿瘤、提高患者生存率、改善患者生存质量的目的。

第六条 抗肿瘤药物临床应用实行分级管理。根据安全性、可及性、经济性等因素，将抗肿瘤药物分为限制使用级和普通使用级。具体划分标准如下：

（一）限制使用级抗肿瘤药物是指具有下列特点之一的抗肿瘤药物：

1. 药物毒副作用大，纳入毒性药品管理，适应证严格，禁忌证多，须由具有丰富临床经验的医务人员使用，使用不当可能对人体造成严重损害的抗肿瘤药物；

2. 上市时间短、用药经验少的新型抗肿瘤药物；

3. 价格昂贵、经济负担沉重的抗肿瘤药物。

（二）普通使用级抗肿瘤药物是指除限制使用级抗肿瘤药物外的其他抗肿瘤药物。

抗肿瘤药物分级管理目录由医疗机构制订，并结合药品上市后评价工作，进行动态调整。地方卫生健康行政部门对抗肿瘤药物分级管理目录的制订和调整工作进行指导。

第七条 各级卫生健康行政部门和各级各类

医疗机构应当加强对社会公众和肿瘤患者的宣传教育，推广肿瘤防治健康知识，提高全社会对肿瘤疾病的科学认识，消除肿瘤治疗领域的误区，树立科学的治疗理念。

第二章 组织机构和职责

第八条 医疗机构主要负责人是本机构抗肿瘤药物临床应用管理的第一责任人。

第九条 医疗机构应当建立健全本机构抗肿瘤药物管理工作制度。

第十条 医疗机构应当建立抗肿瘤药物管理组织或由专（兼）职人员负责本机构的抗肿瘤药物管理工作。

开展肿瘤诊疗服务的二级以上医疗机构，应当在药事管理与药物治疗学委员会下设立抗肿瘤药物管理工作组。抗肿瘤药物管理工作组由医务、药学、临床科室、医学影像、病理、护理、检验、信息管理、质控等部门负责人或具有相关专业高级技术职务任职资格的人员组成，共同管理抗肿瘤药物临床应用，医务、药学等部门共同负责日常工作。

开展肿瘤诊疗服务的其他医疗机构，如不具备设立抗肿瘤药物管理工作组条件，可由专（兼）职人员负责具体管理工作。

第十一条 医疗机构抗肿瘤药物管理组织的主要职责是：

（一）贯彻执行抗肿瘤药物管理相关的法律、法规、规章，制订本机构抗肿瘤药物管理制度并组织实施；

（二）审议本机构抗肿瘤药物分级管理目录，制订抗肿瘤药物临床应用相关技术性文件，并组织实施；

（三）对本机构抗肿瘤药物临床应用情况进行监测，定期分析、评估、上报监测数据并发布相关信息，提出干预和改进措施；

（四）对医务人员进行抗肿瘤药物管理相关法律、法规、规章制度和技术规范培训，组织对患者合理使用抗肿瘤药物的宣传教育。

第十二条 医疗机构开展肿瘤多学科诊疗的，

应当将肿瘤科、药学、病理、影像、检验等相关专业纳入多学科诊疗团队，落实抗肿瘤药物管理要求，保障合理用药，提高肿瘤综合管理水平。

第十三条 医疗机构应当加强药学人员配备，培养临床药师，参与患者抗肿瘤药物治疗方案的制订与调整，开展抗肿瘤药物处方和用药医嘱的审核与干预，提供药学监护与用药教育等。

第十四条 各级卫生健康行政部门和医疗机构加强涉及抗肿瘤药物临床应用管理的相关学科建设，建立专业人才培养和考核制度，充分发挥相关专业技术人员在抗肿瘤药物临床应用管理工作中的作用。

第三章 抗肿瘤药物临床应用管理

第十五条 医疗机构应当严格执行《药品管理法》及其实施条例、《处方管理办法》《医疗机构药事管理规定》《医疗机构处方审核规范》等相关规定及技术规范，加强抗肿瘤药物遴选、采购、储存、处方、调配、临床应用和药物评价的全过程管理。

第十六条 医疗机构应当建立抗肿瘤药物遴选和评估制度，根据本机构肿瘤疾病诊疗需求制订抗肿瘤药物供应目录，并定期调整。

医疗机构抗肿瘤药物品种遴选应当以临床需求为目标，鼓励优先选用国家基本药物目录、国家基本医疗保险药品目录中收录、国家集中谈判或招标采购，以及国家卫生健康委公布的诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径涉及的药品。

第十七条 医疗机构抗肿瘤药物应当由药学部门统一采购供应，其他科室或部门不得从事抗肿瘤药物的采购、调剂活动。

因特殊治疗需要，医疗机构确需使用本机构抗肿瘤药物供应目录以外抗肿瘤药物的，可以启动临时采购程序，由临床科室提出申请，经本机构抗肿瘤药物管理工作组审核同意后，由药学部门临时一次性购入使用。

第十八条 医疗机构遴选和新引进抗肿瘤药物品种，应当由临床科室提交申请报告，由抗肿瘤药物管理工作组出具初步意见，经药事管理与药物

治疗学委员会讨论通过后执行。

对于临床优势明显、安全性高或临床急需、无可替代的创新药物，医疗机构应当在充分评估的基础上，简化引进流程，及时纳入抗肿瘤药物供应目录。

对于存在重大安全隐患、疗效不确定、成本-效果比差或者严重违规使用等情况的抗肿瘤药物，临床科室、药学部门、抗肿瘤药物管理工作组应当提出清退或者更换意见，经药事管理与药物治疗学委员会讨论通过后执行。清退或者更换的抗肿瘤药物品种或者品规原则上12个月内不得重新进入抗肿瘤药物供应目录。

第十九条 医联体内开展肿瘤诊疗的医疗机构之间应当加强抗肿瘤药物供应目录衔接，建立联动管理机制，做好抗肿瘤药物供应保障，逐步实现区域内药品资源共享，保障双向转诊用药需求。

第二十条 二级以上医疗机构应当定期对本机构抗肿瘤药物相关的医师、药师、护士进行抗肿瘤药物临床应用知识培训并进行考核。

其他医疗机构的医师、药师、护士，由县级以上地方卫生健康行政部门或其指定的医疗机构组织相关培训并考核。

第二十一条 抗肿瘤药物临床应用知识培训内容应当包括：

（一）《处方管理办法》《抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）》《医疗机构处方审核规范》《医院处方点评管理规范（试行）》等；

（二）诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径和药品说明书等；

（三）有关临床用药指南、新型抗肿瘤药物临床应用指导原则；

（四）肿瘤综合治疗的理念和知识；

（五）抗肿瘤药物临床应用管理制度；

（六）抗肿瘤药物的药理学特点与注意事项；

（七）抗肿瘤药物不良反应及其处理相关知识；

（八）肿瘤耐药发生机制及其对策等。

第二十二条 医疗机构应当加强对本机构医师处方权的授予、考核等管理，明确可以开具限制使用级和普通使用级抗肿瘤药物处方的医师应当

满足的条件，包括医师的专业、职称、培训及考核情况、技术水平和医疗质量等。

医师按照被授予的处方权开具相应级别的抗肿瘤药物。

第二十三条 医师应当根据组织或细胞学病理诊断结果，或特殊分子病理诊断结果，合理选用抗肿瘤药物。原则上，在病理确诊结果出具前，医师不得开具抗肿瘤药物进行治疗。

国家卫生健康委发布的诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径或药品说明书规定需进行基因靶点检测的靶向药物，使用前需经靶点基因检测，确认患者适用后方可开具。加强对肿瘤细胞耐药发生机制及其对策的研究，针对不同耐药机制采取相应的应对策略，增加患者获益可能。

第二十四条 医疗机构应当遵循诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径和药品说明书等，合理使用抗肿瘤药物。在尚无更好治疗手段等特殊情况下，应当制订相应管理制度、技术规范，对药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法进行严格管理。

特殊情况下抗肿瘤药物使用采纳的循证医学证据，依次是其他国家或地区药品说明书中已注明的用法，国际权威学协会或组织发布的诊疗规范、临床诊疗指南，国家级学协会发布的诊疗规范、临床诊疗指南和临床路径等。

第二十五条 首次抗肿瘤药物治疗方案应当由肿瘤诊疗能力强的医疗机构或省级卫生健康行政部门按照相应标准和程序遴选的其他医疗机构制订并实施。鼓励由三级医疗机构制订并实施首次抗肿瘤药物治疗方案。

对于诊断明确、病情相对稳定的肿瘤患者，其他医疗机构可以执行上述医疗机构制订的治疗方案，进行肿瘤患者的常规治疗和长期管理。

相关遴选标准和程序由省级卫生健康行政部门制订并公布。

第二十六条 抗肿瘤药物处方应当由经过抗肿瘤药物临床应用知识培训并考核合格的药师审核和调配。

第二十七条 抗肿瘤药物的调配应当设置专

门区域，实行相对集中调配，并做好医务人员职业防护。设有静脉用药调配中心的医疗机构，应当按照《静脉用药集中调配质量管理规范》进行集中调配；静脉用药调配人员应当经过相应培训并考核合格。

第二十八条 医疗机构应当开展抗肿瘤药物临床应用监测工作，分析本机构和各临床科室抗肿瘤药物使用情况，评估抗肿瘤药物使用适宜性；对抗肿瘤药物使用趋势进行分析，对抗肿瘤药物不合理使用情况应当及时采取有效干预措施。

第二十九条 医疗机构应当充分利用信息化手段，加强抗肿瘤药物临床应用的全过程管理，促进合理应用。

第三十条 医疗机构应当积极参加卫生健康行政部门组织的抗肿瘤药物临床应用监测，明确负责监测工作的具体部门和负责人，为监测工作创造条件，做好相关数据上报工作并保证数据规范、真实、可靠。

第三十一条 医疗机构应当通过治疗效果评估、处方点评等方式加强抗肿瘤药物临床应用的日常管理，并每半年至少开展一次专项处方点评，评价抗肿瘤药物处方的适宜性、合理性。

第三十二条 医疗机构应当根据各临床科室专业特点，科学设定抗肿瘤药物临床合理应用管理指标，定期评估抗肿瘤药物合理应用管理情况。

抗肿瘤药物临床合理应用管理指标应当包括：

- （一）抗肿瘤药物分级管理制度执行情况；
- （二）限制使用级和普通使用级抗肿瘤药物的使用率；
- （三）抗肿瘤药物使用金额占比；
- （四）抗肿瘤药物处方合理率与干预率；
- （五）抗肿瘤药物不良反应报告数量及报告率；
- （六）抗肿瘤药物临床应用监测及相关数据上报情况。

第三十三条 医疗机构应当加强抗肿瘤药物不良反应、不良事件监测工作，并按照国家有关规定向相关部门报告。

第三十四条 医疗机构应当制订抗肿瘤药物

使用应急预案，对出现外漏或严重不良反应的，要及时启动应急预案。

第三十五条 医疗机构应当加强行风建设，规范抗肿瘤药物采购，对存在不正当销售行为或违规销售的企业，依法依规及时采取暂停进药、清退等措施。

第三十六条 抗肿瘤治疗相关的医疗废物管理应当遵守《固体废物污染环境防治法》《医疗废物管理条例》《医疗卫生机构医疗废物管理办法》等法律法规规定，做好分类收集、运送、暂存及机构内处置工作，并做好相关工作人员的职业卫生安全防护。

第四章 监督管理

第三十七条 县级以上地方卫生健康行政部门应当加强对本行政区域内医疗机构抗肿瘤药物临床应用情况的监督检查。被检查医疗机构应当予以配合，提供必要的资料，不得拒绝、阻碍和隐瞒。

第三十八条 国家卫生健康委建立全国抗肿瘤药物临床应用监测网，对全国抗肿瘤药物临床应用情况进行监测，定期发布全国抗肿瘤药物临床应用监测报告。

抗肿瘤药物临床应用监测技术方案由国家卫生健康委另行制订。

第三十九条 各级卫生健康行政部门应当将医疗机构抗肿瘤药物临床应用情况纳入医疗机构考核指标体系；将抗肿瘤药物临床应用情况作为医疗机构合理用药评价考核重要内容，纳入医疗机构评审、评价。

第四十条 医疗机构应当将抗肿瘤药物处方点评和用药医嘱审核结果纳入医师定期考核、临床科室和医务人员业务考核。

第四十一条 医疗机构应当对出现超常处方3次以上且无正当理由的医师提出警告，限制其处方权；限制处方权后，仍连续2次以上出现超常处方且无正当理由的，取消其处方权。

第四十二条 医师出现下列情形之一的，医疗机构应当取消处方权：

- （一）被责令暂停执业；

- (二) 考核不合格离岗培训期间;
- (三) 被注销、吊销执业证书;
- (四) 未按照规定开具抗肿瘤药物处方, 造成严重后果的;
- (五) 未按照规定使用抗肿瘤药物, 造成严重后果的;
- (六) 开具抗肿瘤药物处方牟取不正当利益的。

第四十三条 医疗机构有下列情形之一的, 由县级以上卫生健康行政部门依法依规作出处理:

- (一) 未建立抗肿瘤药物管理组织或者无专(兼)职技术人员负责具体管理工作的;
- (二) 未建立抗肿瘤药物管理规章制度的;
- (三) 抗肿瘤药物临床应用管理混乱的;
- (四) 不配合卫生健康行政部门组织的抗肿瘤药物临床应用监测工作, 未按照抗肿瘤药物临床应用监测要求上报相关信息的。

第四十四条 医疗机构的负责人、药品采购人

员、医师等有关人员索取、收受药品生产企业、药品经营企业或者其代理人给予的财物或者通过开具抗肿瘤药物牟取不正当利益的, 依据国家有关法律法规进行处理。

第四十五条 县级以上地方卫生健康行政部门未按照本办法规定履行监管职责, 造成严重后果的, 对直接负责的主管人员和其他直接责任人员依法依规作出处理。

第五章 附 则

第四十六条 国家中医药主管部门在职责范围内负责中医医疗机构抗肿瘤药物临床应用的监督管理。

第四十七条 各省级卫生健康行政部门应当于本办法发布之日起3个月内, 指导辖区内医疗机构制订抗肿瘤药物分级管理目录。

第四十八条 本办法自2021年3月1日起施行。

(文章来源: 国家卫健委医政医管局)

国家医疗保障局、人力资源社会保障部印发 2020年国家医保药品目录

按照党中央、国务院决策部署, 国家医疗保障局会同人力资源社会保障部等部门组织开展了2020年国家医保药品目录调整工作。按照《2020年国家医保药品目录调整工作方案》, 经企业申报、专家评审、标准测算、现场谈判等环节, 确定了调入和调出目录的药品名单, 并调整制定了部分目录内药品的支付标准。目前, 此项工作已顺利完成。

本次调整, 共对162种药品进行了谈判, 119种谈判成功, 谈判成功率为73.46%。谈判成功的药品平均降价50.64%。

通过本次目录调整, 《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》内药品总数为2800种, 其中西药1426种, 中成药1374

种。目录内中药饮片未作调整, 仍为892种。

本次目录调整有以下几方面特点: 一是坚持“保基本”的功能定位, 确保医保基金支出可控。在目录调整过程中, 坚持“千方百计保基本, 始终坚持可持续”的基本原则, 尽力而为, 量力而行, 牢牢把握“保基本”的功能定位, 通过调出临床价值不高药品, 谈判降低目录内费用明显偏高的药品、专项谈判到期药品的价格, 特别是近年来集中带量采购“以量换价”进一步挤压药价水分, 实现“腾笼换鸟”, 确保基金基本平衡。二是谈判药品数量最多, 惠及的治疗领域最广泛。最终谈判调入的96种独家药品, 加上直接调入的23种非独家药品, 共涉及31个临床组别, 占有所有临床组别的

86%，患者受益面更加广泛。三是首次尝试对目录内药品进行降价谈判，明显提升经济性。评审专家按程序遴选了价格或费用偏高、基金占用较多的14种独家药品进行降价谈判，这些药品单药的年销售金额均超过10亿元。经过谈判，14种药品均谈判成功并保留在目录内，平均降价43.46%，树立了原目录内药品也需不断提升经济性的鲜明导向。四是支持新冠疫情防控。本次调整，高度重视新冠肺炎治疗相关药品的保障工作，将利巴韦林注射液、阿比多尔颗粒等药品调入目录，最新版国家新冠肺炎诊疗方案所列药品已被全部纳入国家医保目录，以实际行动助力疫情防控。五是支持新药的导向。为更好满足患者对新上市药品的需求，将今年8月17日前上市的药品纳入调整范围，最终16种药品被纳入目录，体现了支持新药的导向。

总体上，通过本次国家医保药品目录准入谈判，医保基金和参保患者的药品支出没有明显增

加，在基金安全总体可控的前提下，医保药品保障能力和水平得到提升。更重要的是，能够进一步引导医药企业形成合理、健康的价值趋向，最终通过支持创新、价值购买，从战略购买的角度有力推动我国医药行业高质量发展，推动医药行业深化供给侧改革。

在本次目录调整过程中，国家医疗保障局按照党中央国务院决策部署，认真贯彻落实党的十九大和十九届二中、三中、四中全会精神，自觉践行“不忘初心、牢记使命”主题教育要求，充分发挥市场在资源配置中的决定性作用，更好发挥政府作用，全面贯彻新发展理念，牢牢把握“保基本”的功能定位，切实维护广大参保人员的切身利益，让人民群众有更多更好的医疗保障获得感。下一步，国家医保局将会同有关部门印发文件，指导地方做好新版目录落地执行，并加强监测调度，督促各地做好用药衔接和保障，确保新版目录能尽早惠及广大人民群众。

（文章来源：国家医保局）

河南药品集采拟中选结果出炉，最高降幅 98.91% !

12月26日，河南省医药采购平台发布《河南省药品集中带量采购拟中选结果》，29个品种全部竞价成功，中标品种皆为B组，36家企业拟中标。平均降幅为70.71%，最高降幅达98.91%。除复方甘草酸苷和雷贝拉唑外，拟中标涉及品种皆为注射剂型，企业分布多为中小企业。

此外，12月25日，河南省政府新闻办召开新闻发布会，全面介绍河南省药品、医用耗材集中采购和使用情况。

第三批国家集采，第一批11个月完成约定采购量的170%；第二批7个月完成全年约定采购量的77.21%；第三批也于11月20日落地执行，一个

月完成全年约定采购量的12.36%。

省药品集采，29种药品全部竞价成功，平均降幅为70.71%，最高降幅达98.91%，结果执行后，预计一年费用将由35亿元下降至10亿元左右，可节约费用25亿元。

省耗材集采，首批选取了29种药品和人工晶体、留置针两类医用耗材，平均降幅66.5%，最高降幅94.34%；

据了解，执行国家和全省集中采购结果后，集中采购药品和耗材一年费用将由155亿元降至33亿元，一年可节约费用约122亿元，按个人承担40%算，老百姓一年也可少支出49个亿。

（文章来源：医药云端信息）

国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见

2020年12月21日，国家药品监督管理局印发《关于促进中药传承创新发展的实施意见》（以下简称《意见》）。

《意见》指出要促进中药守正创新。坚持以临床价值为导向，鼓励开展以患者为中心的疗效评价，探索引入真实世界证据用于支持中药新药注册上市；推动古代经典名方中药复方制剂研制，建立与古代经典名方中药复方制剂特点相适应的审评模式，成立古代经典名方中药复方制剂专家审评委员会，实施简化审批；促进中药创新发展，推动开展多区域临床试验规范性研究能力与体系建设，促进中药临床研究质量整体提升；鼓励二次开发，支持运用符合产品特点的新技术、新工艺以及体现临床应用优势和特点的新剂型改进已上市中药品种；加强中药安全性研究，加大对来源于古代经典名方、名老中医验方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药安全性评价技术标准的研究等。

《意见》明确要健全符合中药特点的审评审批体系。改革中药注册分类，根据中药注册产品特性、创新程度和研制实践情况，改革中药注册分类，不再仅以物质基础作为划分注册类别的依据，开辟具有中医药特色的注册申报路径；构建“三结合”审评证据体系，进一步重视人用经验对中药安全性、有效性的支持作用，按照中药特点、研发规律和实际，构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的审评证据体系；改革完善中药审评审批制度，对突发重大公共卫生事件中应急所需的已上市中药

增加功能主治实施特别审批等。

《意见》提出要强化中药质量安全监管。加强中药质量源头管理，加强开展中药新药资源评估，保障中药材来源稳定和资源可持续利用；加强生产全过程的质量控制，持续修订完善包括中药材、中药饮片、中间产品和制剂等在内的完整的内控质量标准体系，保持药品批间质量稳定可控；加强上市后监管，加大保护中药品种力度。修订《中药品种保护条例》，将中药品种保护制度与专利保护制度有机衔接，并纳入中药全生命周期注册管理之中等。

《意见》指出要推进中药监管体系和监管能力现代化。完善中药法规标准体系。加快《药品管理法》《中医药法》相关配套规章制度建设，健全完善中药全生命周期监管制度体系；强化技术支撑体系建设，加强“智慧监管”建设，创新利用大数据、互联网、云计算等现代信息技术，推进药品追溯信息互通互享；加强中药监管科学研究，深化与国内一流大学、科研机构之间合作，建立中药监管科学研究合作研究基地和国家药监局重点实验室，强化中药监管基础性、战略性问题研究；加强监管队伍建设，加快职业化、专业化的中药审评员、检查员队伍建设，完善分级分类管理制度，明确岗位准入和任职条件；积极推动国际传统药监管合作，深入参与国际传统药相关政策规则制定、标准协调，推动中药标准国际化等。

《意见》还要求注重多方协调联动。加强横向联系，督促落实各方责任，营造良好社会氛围等。

（文章来源：澎湃新闻）

前沿论坛

Nature: 双管齐下，新型抗生素无惧细菌耐药性，调动免疫系统，杀灭多种耐药菌

1928年，英国细菌学家弗莱明发现了世界上第一种抗生素——青霉素，1942年起，青霉素开始大规模生产使用，拯救了无数人，成为提高人均寿命的最大功臣。然而，随着抗生素的过度使用，越来越多的抗性微生物出现，病菌也越来越难对付。

世界卫生组织（WHO）已宣布抗生素耐药性已成为全球危害人类的十大威胁之一，据估计，到2050年，耐药菌感染每年可能夺去1000万人的生命，并给全球经济造成累计100万亿美元的负担。

如今，对目前所有抗生素都具有耐药性的“超级细菌”越来越多，而正在开发中的新型抗生素却很少，因此，迫切需要开发新型抗生素，以应对将来出现的公共卫生危机。

近日，美国Wistar研究所的研究团队在Nature杂志发表了题为：IspH inhibitors kill Gram-negative bacteria and mobilize immune clearance 的研究论文。

研究团队采取了创新的、双管齐下的策略来开发出了新型抗菌化合物，这种抗生素可以杀灭之前难以治疗的具有广泛耐药性的细菌感染，更重要的是，该抗生素能同时增强宿主的免疫反应，进一步清除耐药性细菌，这种双重作用的免疫抗生素（DAIA），可能成为对付细菌耐药性的里程碑。

现有的抗生素主要靶向细菌的必须功能，包括核酸和蛋白质的合成、细胞膜的构建以及代谢途径。但细菌可以通过对这些靶标的基因突变而获得耐药性。

研究人员认为，利用免疫系统，同时从两个方面攻击细菌，细菌将很难产生耐药性。

研究团队把目光聚焦到了MEP（2-C-甲基-D-赤藓糖醇-4-磷酸）合成途径，MEP途径是对大多数细菌必不可少的代谢途径，但是该途径在哺乳动物和人类中是不存在的，因此，该途径可成为抗生素开发的理想靶标。

MEP途径负责类异戊二烯的生物合成，类异戊二烯是大多数致病细菌存活所必需的分子。

研究团队通过靶向类异戊二烯生物合成中必不可少的酶——IspH酶，以阻断类异戊二烯的生物合成。鉴于IspH在细菌世界中广泛存在，因此这种方法能够广谱抑制多种细菌。

研究团队使用计算机建模方法筛选了数百万种可商业购买的化合物与IspH酶结合能力，并选择了其中最有效的IspH酶功能抑制剂。由于先前可用的IspH酶抑制剂无法穿透细菌细胞壁，因此研究团队鉴定并合成了能够进入细菌内部的新型IspH酶抑制剂分子。

其中23号（C23）抑制剂效果最好，研究团队对其进行了一些列优化改造。

研究团队对包括革兰氏阳性菌和阴性菌在内的耐药菌株进行测试，发现这一IspH抑制剂比目前同类最佳抗生素具有更强的杀菌活性和特异性。

在革兰氏阴性细菌感染的临床前模型中，IspH抑制剂的杀菌作用优于传统广谱抗生素。而且，IspH抑制剂还能够激活免疫系统，作为对耐药菌的第二次攻击。

除了具有良好的特异性和杀菌效果外，研究团队还验证了该IspH抑制剂对人体细胞无毒性作用。

更重要的是，这种新型抗生素，即可以像其他抗生素一样直接杀死病菌，又会增强宿主的免疫反应，进一步清除耐药性细菌，这种双重作用的免疫抗生素（DAIA），细菌可能不会对其作用机制产生耐药性。

总的来说，该研究开发了一种可将抗生素直接杀伤作用和快速免疫反应协同起来的新型抗生素，能够对多种病菌有效，且不太可能会导致耐药性的出现。

这种双重作用的免疫抗生素（DAIA）策略代表了全球抗击细菌耐药性的潜在“里程碑”。

（文章来源：Bio 生物世界）

老药新用！

抗腹泻药开启细胞自噬开关，驱使癌细胞死亡

早在两年前，法兰克福大学儿科学实验癌症研究所 Sjoerd van Wijk 博士的研究小组已经发现，抗腹泻药洛哌丁胺可用于诱导胶质母细胞瘤细胞系死亡。

洛哌丁胺 (loperamide) 为长效抗腹泻药，临床上主要治疗各种病因引起的急慢性腹泻，特别适于慢性腹泻的长期治疗。

现在，van Wijk 的研究小组已经破解了它的作用机制，并为开发新的癌症治疗策略开辟了新途径。这项工作发表在生物自噬领域权威期刊 *Autophagy*，题为“ATF4 links ER stress with reticulophagy in glioblastoma cells”。

当细胞自我消化

通常，生物体通过自噬调节正常的细胞代谢过程，分解并回收受损或多余的细胞成分，从而确保细胞的存活，例如在营养缺乏的情况下。然而，在某些肿瘤细胞中，自噬的过度激活会破坏过多的细胞物质，以至于它们不再能够存活。

在某些类型的肿瘤细胞中，使用洛哌丁胺会导致内质网 (ER) 产生应激反应，内质网是体内蛋白质合成的关键细胞器。内质网中的压力就会触发其降解，并伴随着细胞自噬，开启自噬依赖性细胞死亡机制。

van Wijk 说：“我们的细胞实验表明，自噬可有助于胶质母细胞瘤的治疗。”胶质母细胞瘤是儿童和成人中一种非常具有侵袭性和致死性的癌症，其对化疗的敏感性较差。因此，迫切需要开发新的治疗方法。

van Wijk 的研究小组现已确定了一个重要的因素，他们将内质网应激反应与内质网自噬 (reticulophagy) 联系起来，他们发现：“在内质网应激和洛哌丁胺的存在下，激活转录因子” ATF4

会大量产生。它会触发内质网膜的破坏，从而破坏内质网。

抗腹泻药触发胶质母细胞瘤细胞死亡

van Wijk 说：“相反，如果我们阻断 ATF4，即使加入洛哌丁胺，也减少了肿瘤细胞培养物中细胞的死亡。”

此外，该研究小组还在电子显微镜下观察了经洛哌丁胺处理后，细胞中的内质网碎片。他们发现“内质网自噬明显促进了胶质母细胞瘤细胞的死亡。”

在胶质母细胞瘤细胞中，洛哌丁胺触发内质网降解。在正常状态下，这些显微图像中的颜色为黄色。在降解状态下，它发出红色信号。

研究小组还表明，洛哌丁胺仅触发自噬，而不触发其他细胞（如胚胎小鼠成纤维细胞）的细胞死亡。这是由于“通常，当洛哌丁胺治疗腹泻时，会与肠道中的特定位点结合，而不会被肠吸收，因此是无害的”。

该作用机理也适用于其他疾病

洛哌丁胺诱导胶质母细胞瘤细胞死亡的机制可能有助于开发治疗这种癌症的新治疗方法。van Wijk 说：“但是，我们的发现也为治疗 ER 降解受阻的其他疾病（如神经系统疾病或痴呆症以及其他类型的肿瘤）开辟了新的可能性。”

然而，在洛哌丁胺可实际用于治疗胶质母细胞瘤或其他疾病之前，有必要进行进一步的研究。例如，在未来，必须探索洛哌丁胺如何转运到大脑中并穿过血脑屏障。例如，纳米颗粒或许是可行的选择。该研究小组现在希望发现能引发内质网吞噬的其他物质，并研究如何增强洛哌丁胺的作用并更好地加以运用。

（文章来源：转化医学网）

中国儿童维生素 A、D 专家共识权威发布

为进一步落实我国政府对儿童早期发展的相关要求,实现从以治疗为中心到以健康为中心的医疗服务理念转变,在刚刚结束的 2020 年中国儿童保健学术年会上,国家卫生健康委员会的领导、国内外从事儿童保健的著名专家学者和各级妇幼保健专业人员,围绕我国儿童保健领域新进展、新技术,开展主旨演讲和专题发言,此次大会采取线下会议和线上直播相结合的形式,吸引了我国近 2 万名儿童保健医生参会。

由中华预防医学会儿童保健分会专家组讨论并制定的《中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识》(以下简称共识)也在本次大会权威发布,引起了业内人士的广泛关注。

儿童早期发展关乎一生,营养健康在其中起到了关键的作用。维生素 A 和维生素 D 作为两种重要的脂溶性维生素,与儿童健康关系密切。充足的维生素 A、D 营养对儿童早期发展及疾病的防治具有积极的作用,缺乏和不足均会影响儿童健康。

近二十年来,我国采取的维生素 A、D 预防性干预措施已经取得了显著的成效,此次会议中上海市妇幼保健中心彭咏梅教授对共识的内容作了详细的解读,针对儿童保健医生和儿童家长们最为关心的维生素 A、D 营养现状、缺乏原因及危害、防治措施及安全性等问题做了详细的讲解,也给出了明确的推荐建议。本文就共识的内容做一梳理,方便有重点地阅读。

1. 我国儿童维生素 A、D 整体营养水平并没有达标

共识明确了维生素 A 缺乏的判定指标和判定标准,强调血清视黄醇浓度 $\geq 1.05 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0.3 \text{mg/L}$) 为正常。无论是维生素 A 缺乏 (VAD) 还是维生素 A 边缘型缺乏 (MVAD) 都属于应重点关注并采取预防干预措施的范畴,边缘型维生素 A 缺乏成为我国儿童最主要的缺乏形式。维生素 A 缺乏存在明显的地区差异和年龄差异,年龄越小缺乏率越高,农村地区缺乏率高于城市。

最新的流行病学调查数据显示:我国 3-5 岁

儿童 VAD 和 MVAD 整体患病率为 29.3%,其中农村达 36.8%。

调查还发现,维生素 A 营养水平除了与各地区经济状况有关,还与是否服用维生素 A 补充剂有关。城市服用维生素 A 补充剂的比例约为 50%,而农村地区仅有不到 20%,补充意识的差别也可能是导致城乡维生素 A 营养水平差异的重要原因。

共识也明确了维生素 D 缺乏的判定指标和判定标准,强调血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 浓度 $\geq 50\text{nmol/L}$ (20ng/mL) 为正常。我国 3-5 岁儿童中维生素 D 缺乏及不足的发生率约为 51.9%,城市略高于农村。预防性补充维生素 D 制剂是目前最常见的预防维生素 D 缺乏的措施。

边缘型维生素 A 缺乏、维生素 D 缺乏及不足仍是我国儿童突出的营养问题,服用维生素 AD 补充剂有助于改善我国儿童维生素 A、D 营养状况,降低缺乏风险,促进儿童早期发展。

2. 维生素 A、D 缺乏的原因易被忽视

共识指出,儿童维生素 A、D 缺乏的原因包括:

① 围生期储存不足:维生素 A 和类胡萝卜素都很难通过胎盘进入胎儿体内,孕期母体维生素 A、D 水平不足,以及早产儿、双胎儿、低出生体重儿等都容易导致维生素 A、D 缺乏。

② 生长发育迅速:婴幼儿生长发育较快,对维生素 A、D 需求量相对较大,追赶生长、超高、超重、肥胖儿童更易出现维生素 A、D 缺乏。

③ 营养供给不足:母乳中的维生素 A、D 含量不能满足婴儿体格日益增长的需要,天然食物中维生素 D 含量较少且紫外线照射皮肤合成维生素 D 会受到较多因素影响,蔬菜中的类胡萝卜素的吸收转化率较低。纯母乳喂养、辅食摄入不足更易导致维生素 A、D 缺乏。

④ 疾病的影响:感染性疾病会导致体内维生素 A、D 大量丢失,还会影响营养素的吸收和利用。

⑤ 药物的干扰:长期服用考来烯胺、新霉素、抗惊厥药、抗癫痫药和糖皮质激素,会对人体维生素 A、D 的吸收和代谢造成影响。

3. 边缘型维生素 A 缺乏、维生素 D 不足影响儿童健康

维生素 A、D 缺乏是一个渐进的过程，长期营养摄入不足会导致体内储存的维生素 A、D 的消耗，进而出现血液循环中维生素 A、D 水平的下降，最终导致维生素 A、D 缺乏的发生。

研究发现，无论是处于边缘型维生素 A 缺乏，还是维生素 D 不足的阶段，均会对儿童健康造成不良影响。

边缘型维生素 A 缺乏会引起组织细胞增殖分化与代谢功能的改变，对生长发育、免疫功能和造血系统产生不良影响，临床表现为生长缓慢、反复感染、贫血等，群体儿童的患病率和死亡风险增加。

儿童期维生素 D 不足会导致青春期骨量、骨峰值下降，并明显增加成年骨质疏松的风险，还会增加呼吸道感染和消化道感染风险，以及增加过敏和哮喘风险。

值得注意的是，这些不良影响并不是发展到维生素 A、D 缺乏阶段才出现的，而是在维生素 A、D 水平低于正常值就开始对机体造成影响。因此，对于维生素 A、D 缺乏而言，预防观念更为重要。

4. 预防性补充维生素 A、D 的目的重在预防

营养素的预防性补充干预是以预防营养素缺乏、降低疾病发生率、促进儿童早期发展为目的，其重点在预防，而不仅局限于对已发生营养素缺乏的矫正。为了预防儿童维生素 A、D 缺乏，共识提倡出生后应及时补充维生素 A 1500–2000 IU/d、维生素 D 400–800 IU/d，持续补充至 3 周岁。

针对特殊人群，补充维生素 A、D 能够使儿童获益，主要包括：

① 早产儿、低出生体重儿、多胞胎等出生后每日应补充维生素 A 1500–2000 IU、维生素 D 400–800 IU，前 3 个月按上限补充，3 个月后可调整为下限。

② 存在缺铁性贫血及铁缺乏的儿童，每日应补充维生素 A 1500–2000 IU、维生素 D 400–800 IU，促进铁的吸收和利用，提高缺铁性贫血的治疗效果。

③ 反复呼吸道感染、腹泻等罹患感染性疾病患儿每日应补充维生素 A 2000 IU、维生素 D 400–800 IU，以促进儿童感染性疾病的恢复，提高机体

免疫力，降低感染发生风险。

④ 其他罹患营养不良、孤独症谱系障碍(ASD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)等慢性病的儿童同样存在着维生素 A 缺乏的风险且病情严重程度与维生素 A 缺乏程度呈正相关。建议每日补充维生素 A 1500–2000 IU、维生素 D 400–800 IU，有助于改善患病儿童的营养状况，改善慢性病的预后。

5. 维生素 A、D 同补具有协同作用

随着维生素 A 干预策略的开展，典型的维生素 A 缺乏已经得到了有效的控制和改善，但边缘型维生素 A 缺乏的问题在我国依然严峻，影响着儿童生长发育和健康。维生素 A 补充计划仍然是具有显著成本效益的合适的干预方法。维生素 D 缺乏的防治依然是我国不容忽视的公共卫生问题，也是儿科医疗保健工作者的重要任务。

基于我国儿童维生素 A、D 的缺乏现状，维生素 A、D 两种脂溶性维生素在缺乏人群上高度重叠，因此从可及性、经济性、便捷性等综合评价，提倡我国儿童采取维生素 A、D 同补的方式，能同时满足儿童对两种维生素的生理需求，而且维生素 A 能够使维生素 D 更好地发挥作用。

研究发现，维生素 A 可以促进维生素 D 受体—类视黄醇 X 受体的异二聚体与维生素 D 反应元件的结合，使维生素 D 更好地发挥生物学活性。

医学研究发现，维生素 A、D 在免疫功能、骨骼发育、预防贫血等多方面具有协同作用。

采取预防性补充措施不会引起维生素 A、维生素 D 中毒的发生。目前国内报道维生素 A 中毒多因一次性误食大量动物肝脏(狗肝、鳕鱼肝)或一次性意外服用大剂量维生素 A 制剂(超过 30 万 IU)引起。维生素 D 中毒多因长期、大剂量使用导致，如需采取大剂量突击治疗，需监测血清 25(OH)D 水平。

维生素 A、D 对儿童早期发展至关重要，缺乏和不足将会影响儿童生长发育和健康，广大儿童保健工作者和儿童家长应予以重视。

经过近二十年的努力，我国儿童维生素 A、D 营养状况已经有了显著的改善，证实了采取预防性干预措施是适合我国国情的有效的预防手段，应持续推广。

(文章来源：医学界儿科频道)

工作与技术研究

儿童手足口病的治疗与预防

手足口病 (Hand foot and mouth disease, HFMD) 是一种儿童常见传染病, 婴幼儿和儿童普遍易感, 以 5 岁以下儿童为主。该病主要由肠道病毒 (Enterovirus, EV) 感染引起, 主要致病血清型包括柯萨奇病毒 (Coxsackievirus, CV) A 组 4 ~ 7、9、10、16 型和 B 组 1 ~ 3、5 型, 埃可病毒 (Echovirus) 的部分血清型和肠道病毒 71 型 (Enterovirus A71, EV-A71) 等, 其中以 CV-A16 和 EV-A71 最为常见, 重症及死亡病例多由 EV-A71 所致。肠道病毒各型之间无交叉免疫力^[1]。

肠道病毒适合在湿、热的环境下生存, 传染性强、隐性感染比例大、传播途径复杂、传播速度快, 在短时间内可造成较大范围的流行, 流行期间, 可在幼儿园、托幼机构、家庭等地出现聚集性或爆发性疫情^[2]。EV-A71 通常在肠道中复制, 感染后从肠道分泌排出约持续 2 ~ 4 周, 有时可以长达 12 周。EV-A71 病毒也可以在上呼吸道中复制, 感染后 2 周内仍可从咽拭子中分离到病毒。因此, EV-A71 传播途径包括粪-口传播和呼吸道分泌物传播, 密切接触是手足口病重要的传播方式, 通过接触被病毒污染的手、毛巾、手绢、水杯、玩具、食具、奶具等引起感染, 还可通过气溶胶和飞沫传播, 饮用或食入被病毒污染的水和食物亦可感染。肠道病毒感染人体后, 主要与咽部和肠道上皮细胞表面相应的病毒受体结合, 在扁桃体、咽部和肠道的淋巴结大量复制后释放入血液, 可进一步播散到皮肤及黏膜、神经系统、呼吸系统、心脏、肝脏、胰脏、肾上腺等部位, 引起相应组织和器官发生一系列炎症反应, 导致相应的临床表现。少数病例因神经系统受累导致血管舒缩功能紊乱及 IL-10、IL-13、IFN- γ 等炎性介质大量释放引起心肺衰竭。神经源性肺水肿及循环衰竭是重症手足口病患儿的主要死因, 病理生理过程复杂, 是中枢神经系统

受损后神经、体液和生物活性因子等多因素综合作用的结果^[1]。

该病的潜伏期多为 2 ~ 10 天, 平均 3 ~ 5 天。发病前 1 ~ 2 周有手足口病接触史。一年四季均可发病, 具有季节性分布特点。南方可出现春夏季主高峰和秋冬季次高峰, 北方主要出现夏秋流行, 尤其是夏季^[2]。普通病例表现主要表现为发热, 口腔 (咽、硬腭、颊部、齿龈、舌部、唇内) 疱疹、溃疡, 手、足部斑丘疹、疱疹, 可波及臀部和臂、腿, 疱疹周围可有炎性红晕, 疱疹内液体较少, 不疼不痒, 皮疹恢复时不结痂、不留疤。可伴有咳嗽、流涕、食欲不振、腹泻等症状。不典型皮疹通常小、厚、硬、少, 有时可见瘀点、瘀斑。某些型别肠道病毒如 CV-A6 和 CV-A10 所致皮损严重, 皮疹可表现为大疱样改变, 伴疼痛及痒感, 且不限于手、足、口部位。大多数患儿预后良好, 一般在 1 周内痊愈, 无后遗症。少数患儿发病后迅速累及神经系统, 表现为脑干脑炎、脑脊髓炎、脑脊髓膜炎等, 发展为循环衰竭、神经源性肺水肿的患儿病死率高^[3]。

一、手足口病的治疗

手足口病的治疗原则为早发现、早诊断、早隔离、早治疗。患病期间应严密、动态观察患儿的病情变化, 加强对患儿的护理。注意隔离, 避免交叉感染; 清淡饮食, 做好口腔和皮肤护理。积极控制高热, 普通病例一般采取居家隔离治疗。

1. 一般治疗

(1) 首先应将患儿与健康儿隔离, 患儿用过的玩具、餐具或其他用品应彻底消毒, 避免交叉感染。患儿应留在家中, 直到体温正常、皮疹消退及水疱结痂, 保持口腔和皮肤的清洁, 不能搔抓疱疹, 以防继发感染。一般须隔离 2 周。

(2) 其次, 应做好患儿的各项护理工作, 注意营养支持。患儿应注意休息, 保持室内空气流

通, 给予清淡、可口、易消化、富含维生素的流质或软食, 必要时可适量服用维生素 B、维生素 C 等, 以增强机体免疫力, 提高抗病毒能力。忌食辛辣、过烫等刺激性食物, 饮食前后用淡盐水漱口。对于因口腔溃疡而影响进食的患儿, 可适当补液, 以维持正常的生理需要。

(3) 由于患儿往往不能较好地表达不适, 且病情变化较快, 应密切观察其体温变化和精神状态, 尤其是要注意体温持续升高而皮疹不明显的患儿, 以便及早发现病情向重型进展, 及时采取有效的抢救措施^[4]。

2. 药物治疗

由于手足口病尚无特效抗病毒药物, 在临床上可采取以广谱抗病毒药物和对症支持治疗为主的综合治疗措施, 中医的治疗以清热祛湿解毒为基本原则。

(1) 对症支持治疗

体温超过 38.5℃ 者适当采用物理降温 (温水擦浴、使用退热贴等) 或应用退热药物治疗。常用药物: 布洛芬或对乙酰氨基酚, 使用过程中须注意其不良反应。有咳嗽咳痰者给予镇咳祛痰药, 继发细菌感染者给予抗菌药物治疗。保持患儿安静, 惊厥患儿须要及时止惊, 常用药物有: 咪达唑仑肌肉注射、地西洋缓慢静脉注射、也可使用水合氯醛灌肠抗惊厥。须严密监测生命体征, 做好呼吸支持准备; 保持呼吸道通畅, 必要时吸氧; 注意营养支持, 维持水、电解质平衡^[1]。

(2) 病因治疗

手足口病是由肠道病毒感染引起的急性传染病, 其病原体多样, 但均为小 RNA 病毒科肠道病毒属。目前, 对于手足口病尚无特效的抗肠道病毒药物, 有研究显示, 临床上使用 IFN- α 等广谱抗病毒药物进行治疗有助于改善症状, 缩短病程。IFN- α 是由单核细胞和淋巴细胞产生的具有多种功能的活性蛋白质, 具有广谱抗病毒、抗肿瘤、调节免疫等生物活性。IFN- α 的抗病毒机制在于: 一方面它是抗病毒免疫应答的起始免疫因子之一, 诱导宿主细胞产生抗病毒蛋白而抑制病毒复制; 另一方面它还可以调节机体免疫功能, 增强自然杀伤细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞的活力, 提高机体

抗病毒能力。手足口病的致病病毒可在皮肤黏膜处大量复制而导致病理学改变。IFN- α 2b 喷雾剂针对手足口病患儿的皮肤、黏膜病变部位给药, 尤其在手足口病早期局部喷涂于口腔溃疡处, 有助于促进溃疡愈合, 缩短整体病程。肌肉注射: 其全身治疗可能会引起发热、疼痛等不良反应, 与因肠道病毒感染导致的发热混淆, 目前已经不推荐常规使用, 在没有条件采用 IFN 局部治疗时, 可酌情选择 IFN- α 肌肉注射。

利巴韦林是一类广谱抗病毒药物, 属于开环核苷类化合物, 也称为病毒唑, 对 RNA 和 DNA 病毒均有效, 既往在各种病毒性感染疾病的治疗中得到广泛应用。利巴韦林的抗病毒机制尚未完全阐明, 一般认为利巴韦林进入被病毒感染的细胞后迅速磷酸化, 其产物与三磷酸腺苷、三磷酸鸟苷竞争性结合病毒 RNA 聚合酶, 从而抑制病毒复制。有研究表明, 对于不同的 EV-A71 病毒株或是不同类型的受感染细胞, 利巴韦林的抗病毒效果并不完全一致^[5-7]。WHO 和 FDA 均严格限制利巴韦林在儿童患者身上的使用。在 WHO《儿童基本药物清单》^[8] 中, 利巴韦林仅用于治疗病毒性出血热。在美国, 利巴韦林仅有雾化吸入和口服 2 种剂型, 其中雾化剂型仅批准用于治疗呼吸道合胞病毒引起的重度下呼吸道感染, 并且仅在实验室确诊为呼吸道合胞病毒感染的情况下才能使用, 而口服剂型仅批准与 IFN 联合使用治疗慢性丙型肝炎。我国亦对利巴韦林的生殖毒性和溶血性贫血毒性给予了特别药物安全警示。据报道, 我国儿童临床应用利巴韦林存在过度使用的不合理现象, 产生的不良反应复杂多样, 累及神经、血液、呼吸、消化等多个系统。鉴于利巴韦林的不良反应较多, 不常规推荐利巴韦林治疗儿童手足口病^[5]。

目前国内亦有应用阿昔洛韦、喷昔洛韦、更昔洛韦、泛昔洛韦、单磷酸阿糖腺苷等核苷类抗病毒药物, 其作用机制是基于代谢拮抗的原理, 即化学结构中的羟基在体内发生磷酸化转变成三磷酸化合物, 通过抑制病毒的 DNA 多聚酶干扰病毒的 DNA 合成。此类药物是抗 DNA 病毒药, 对包括肠道病毒在内的 RNA 病毒无效, 因此, 不应使用阿昔洛韦、更昔洛韦、单磷酸阿糖腺苷等药物治疗手

足口病^[4]。

临床上也有医生尝试使用其他抗病毒药物辅助治疗手足口病，如抗流感病毒药物奥司他韦。奥司他韦是一种口服神经氨酸酶抑制剂，通过抑制流感病毒包膜上的神经氨酸酶，阻断病毒颗粒从宿主细胞表面脱落，从而阻止子代病毒颗粒在体内的复制和释放。磷酸奥司他韦呈高度特异性，仅对流感病毒神经氨酸酶有抑制作用，对其他病毒、细菌几乎没有抑制作用。由于手足口病和流感的致病病毒不同，因此不应使用奥司他韦治疗手足口病^[4]。

(3) 中医的治疗

手足口病属于中医“瘟疫、温热夹湿”等范畴，传变特点具有“卫气营血”的规律，应根据病症，分期辨证论治。轻证患儿治以宣肺解表，清热化湿；重证宜分清热重、湿重，分别以清热解暑、利湿化湿为主治疗。若出现邪毒内陷，犯及心、肝、肺诸脏以及经络者，更应及时加强清热解毒，并配伍息风镇惊、泻肺逐水、宽胸宁心、活血通络等法。常用的口服中成药有金莲清热泡腾片（金莲花、大青叶、石膏、知母、地黄、玄参、苦杏仁〈炒〉）、康复新液（美洲大蠊干燥虫体提取物）、小儿豉翘清热颗粒（连翘、淡豆豉、薄荷、荆芥、栀子〈炒〉、大黄、青蒿、赤芍、槟榔、厚朴、黄芩、半夏、柴胡、甘草）、蒲地蓝消炎口服液（蒲公英、板蓝根、苦地丁、黄芩）、蓝芩口服液（板蓝根、黄芩、栀子、黄柏、胖大海）等。开喉剑喷雾剂（儿童型）（八爪金龙、山豆根、蝉蜕、薄荷脑）用于喷口腔疱疹、溃疡处。同时，本病还常结合其他治法，如灌肠法、漱口法等。变证患儿病情重且传变迅速，应密切观察病情变化，及早发现以及时处理，并需中西医结合治疗抢救^[9]。

二、手足口病的预防

由于缺乏有效的药物预防和控制手足口病，目前防控措施主要是非药物性的，其大多数旨在阻断病毒传播链，从而阻止重症和死亡病例的发生。

1. 一般预防措施

保持良好的个人卫生习惯是预防手足口病的关键。勤洗手，不要让儿童喝生水，吃生冷食物。

儿童玩具和常接触到的物品应当定期进行清洁消毒。流行期间勿带孩子到人群聚集的公共场所。避免儿童与患手足口病儿童密切接触。

2. 接种疫苗

EV-A71 型灭活疫苗可用于 6 月龄 ~ 5 岁儿童预防 EV-A71 感染所致的手足口病，基础免疫程序为 2 剂次，间隔 1 个月，鼓励在 12 月龄前完成接种。

3. 加强医院感染控制

医疗机构应当积极做好医院感染预防和控制工作。各级各类医疗机构要加强预检分诊，应当有专门诊室（台）接诊手足口病疑似病例；接诊手足口病病例时，采取标准预防措施，严格执行手卫生，加强诊疗区域环境和物品的消毒，选择中效或高效消毒剂如含氯（溴）消毒剂等进行消毒，75% 乙醇和 5% 来苏对肠道病毒无效^[9]。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 手足口病诊疗指南（2018 年版）[J]. 传染病信息, 2018, 025 (006): 8-13.
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 手足口病诊断 [J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11 (02): 81-82.
- [3] 刘社兰. WHO 手足口病临床管理与公共卫生应对指南 [J]. 疾病监测, 2013, 28 (002): 166-168.
- [4] 蒋荣猛, 邓慧玲, 李兴旺, 等. 《手足口病诊疗指南（2018 版）》解读——手足口病的一般治疗与病因治疗 [J]. 传染病信息, 2018, 31 (05): 421-424.
- [5] 蒋荣猛, 张育才, 王荃, 等. 手足口病的治疗 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46 (7): 763-767.
- [6] 严彩平. 利巴韦林肌肉注射治疗儿童手足口病疗效及安全性分析 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2016, 33 (4): 448.
- [7] Li ZH, Li CM, Ling P, et al. Ribavirin reduces mortality in enterovirus 71-infected mice by decreasing viral replication [J]. J Infect Dis, 2008, 197 (6): 854-857.
- [8] WHO. WHO model list of essential medicines for children [EB/OL]. [2018-10-15]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf?ua=1&ua=1>.
- [9] 汪受传, 王雷, 尚莉丽. 中医儿科临床诊疗指南·手足口病（修订）[J]. 世界中医药, 2016, 11 (04): 734-740.

（东区门诊药房 闫聪聪 供稿）

孟鲁司特钠不良反应分析

吴光华, 马姝丽

孟鲁司特钠是一种白三烯受体拮抗药, 可竞争性结合气道中半胱氨酰白三烯 1 受体 (Cysteine leukotriene receptor 1, CysLT1), 拮抗白三烯活性而发挥治疗作用, 临床上用于哮喘的预防和长期治疗及变应性鼻炎的治疗。一般情况下, 孟鲁司特钠耐受性好, 不良反应轻微, 常见的不良反应为上呼吸道感染、胃肠不适、变态反应和发热等。近年来, 随着孟鲁司特钠临床上的广泛应用, 其药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 的个案报道也逐渐增多。因此, 笔者通过对近年来文献报道的孟鲁司特钠所致 ADR 进行分析, 探讨其 ADR 特点, 以期临床合理用药提供参考。

1. 资料与方法

1.1 资料来源以“孟鲁司特钠”“白三烯受体拮抗剂”“不良反应”为中文关键词, 检索万方数据库和中国知网, 以“montelukast sodium”“antileukotriene”“adverse reaction”“case report”为英文关键词, 检索 PubMed 数据库。检索时间为 1998 年 2 月 1 日-2018 年 6 月 30 日。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准①孟鲁司特钠致 ADR 的个案报道; ②病例报道信息完整; ③病例不良反应仅与孟鲁司特钠有关, 符合 ADR 判断标准。

1.2.2 排除标准①重复报道或综述类文献; ②除中、英文外以其他文种发表的文献。

1.3 分析项目及数据处理详细阅读纳入文献, 采用回顾性分析方法从患者年龄、性别、用法用量、ADR 发生时间、累及系统/器官及临床表现、转归情况等方面对所得资料归纳整理, 利用 Excel 2010 版软件逐一输入上述信息, 然后进行统计分析。并依据 Naranjo's 评分量表依次对每个病例进行关联性评价, ≥ 9 分: 肯定有关; 5 ~ 8 分: 很可能有关; 1 ~ 4 分: 可能有关; ≤ 0 分: 可疑。

2. 结果

2.1 基本情况

2.1.1 一般情况

共纳入孟鲁司特钠不良反应报道 68 篇, 其中中文 24 篇, 英文 44 篇, 文献筛选流程图见图 1。收集病例 82 例, 其中男 45 例 (54.9%), 女 37 例 (45.1%)。根据《国际疾病分类》(ICD-10) 编码分类的 (> 14 ~ 45 岁), 中年期 (> 45 ~ 65 岁), 老年期 (> 65 岁)。年龄 1.5 ~ 86 岁, 平均年龄 (36.6 ± 24.0) 岁。

2.1.2 原患疾病

82 例患者中原患疾病以哮喘最多, 共 53 例 (64.6%), 其次为支气管炎 9 例 (11.0%), 哮喘合并变应性鼻炎 9 例 (11.0%), 变应性鼻炎 4 例 (4.9%), 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 急性发作 2 例 (2.4%), 咳嗽 3 例 (3.7%), 肺炎 1 例 (1.2%), 变态反应 1 例 (1.2%)。

2.1.3 用量与 ADR

发生时间 82 例患者中, 19 例患者未注明具体用量, 1 例 3.5 岁患者给药剂量为 5mg, 超出说明书用法用量, 其余患者用法用量均符合说明书常规推荐剂量。服用孟鲁司特钠后发生 ADR 最短时间为用药后 30min, 最长时间为用药后 3 年。

2.2 ADR 累及系统/器官和临床表现孟鲁司特钠

ADR 累及多个器官/系统, 所以 ADR 例次数 > 涉及患者例数。主要涉及中枢及外周神经系统、心外血管系统、皮肤及其附属器官、肝胆系统、胃肠系统、呼吸系统等。主要表现为睡眠障碍、攻击性行为、行为异常、变应性肉芽肿血管炎 (Churg-Strauss syndrome, CSS)、皮疹、肝损伤、腹泻、呼吸困难等。

2.3 严重 ADR

46 例严重 ADR, 累及中枢及外周神经系统、

心外血管系统、肝胆系统、皮肤及其附属器官及泌尿系统。其中心外血管系统占比最多，为 67.4%，表现为 CSS；其次为肝胆系统损伤，表现为肝损伤。

2.4 治疗及转归

82 例患者出现 ADR 后均停用孟鲁司特钠，43 例患者未做任何治疗，39 例患者对症处理治疗。78 例患者痊愈或好转，3 例经治疗后部分好转，1 例患者治疗无效死亡。

2.5 关联性评价

根据诺氏 (Naranjo's) 评分表，82 例 ADR 中， ≥ 9 分 17 例，关联性评价为“肯定有关”；5 ~ 8 分 30 例，关联性评价为“很可能有关”；1 ~ 4 分 35 例，关联性评价为“可能有关”。肯定有关 17 例，均为再次使用后出现相同 ADR。

3. 讨论

3.1 性别与年龄

82 例 ADR 中，男女比例约为 1.2:1。各年龄段病例均有涉及，说明孟鲁司特钠在临床应用广泛，> 14 ~ 45 岁年龄段发生 ADR 患者最多。但由于样本总量较少，不具有普遍性，因而 ADR 的发生与年龄和性别的关系还有待进一步研究。

3.2 ADR 与原患疾病和发生时间的关系

FDA 批准孟鲁司特钠用于哮喘的预防和长期治疗及变应性鼻炎的治疗。本文 82 例病例中，16 例原发疾病为说明书未批准适应证。建议临床医生用药时严格遵照说明书规定适应证用药，以减少不良反应的发生。

服用孟鲁司特钠后 > 1~10d 内发生的 ADR 占多数，其次为 > 90~180d，提示孟鲁司特钠引起的 ADR 多为迟发性，其中 CSS 和肝损伤的发生时间以 > 31d 多见，长期服用患者应注意观察是否有 CSS 临床表现并建议定期监测肝功能。

3.3 ADR 临床表现

孟鲁司特钠 ADR 中四肢震颤、全身阵发性抖动、双上肢震颤、耳痛、胰腺炎、高脂血症、高三酰甘油血症、遗尿、天疱疮、瘀斑、视物变形均属于说明书中未记载的不良反应。这些 ADR 较为罕见，发生原因不详，一旦发生后果严重，应引起医务人员的注意。

孟鲁司特钠 ADR 累及系统 / 器官以中枢及外

周神经系统最多，如睡眠障碍、攻击性行为、异常行为等，所有神经系统不良反应在停药后均好转。本研究收集到的中枢神经系统不良反应主要发生在儿童，且多在用药后 1 周内发生，可能与儿童易感性更高有关。孟鲁司特钠诱发精神系统不良反应机制可能与其引起高的血脑屏障通透性和减少神经递质如 5-羟色胺和去甲肾上腺素的产生有关。然而，人体研究显示 CysLT1 受体在大脑内几乎不表达，且可能降低血管屏障通透性。动物实验结果表明孟鲁司特钠对脑损伤疾病（阿尔兹海默病）有保护作用，可能与白三烯受体参与脑部神经炎症反应有关。因此，需要更深入研究孟鲁司特钠诱发精神系统不良反应的机制。

孟鲁司特钠与 CSS 之间的关系目前仍存在争议，其诱发 CSS 的机制尚未明确。一种观点认为使用孟鲁司特钠后往往会减少糖皮质激素的用量，在减少糖皮质激素用量的过程中，之前被掩盖的 CSS 症状得以暴露；5 例患者在使用孟鲁司特钠后减少或停用激素（吸入或口服），其他病例中患者激素用量在加用孟鲁司特钠后均未变化。第二种观点则认为孟鲁司特钠在 CSS 的发展中起着直接作用，孟鲁司特钠作为白三烯受体拮抗药对白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 完全没有阻断作用，LTB4 对嗜酸性粒细胞和中性粒细胞有强化趋化作用，高活性的 LTB4 可能会促进嗜酸性粒细胞浸润和血管炎的产生。

孟鲁司特钠的皮肤及其附属器官和肝胆系统 ADR 占比分别为 10.3% 和 6.6%。皮肤及其附属器官主要表现为皮疹、瘙痒和荨麻疹等，患者停药后给予皮质类固醇或抗变态反应药后均好转，孟鲁司特钠诱发皮肤及其附属器官 ADR 的机制尚不明确。肝胆系统主要表现为肝损伤，孟鲁司特钠通过肝脏代谢，胆汁排泄，产生的肝毒性可能与药物或代谢产物对肝脏的毒性有关。孟鲁司特钠诱发肝损伤年龄大多为 > 60 岁，说明老年人更易发生肝损伤，可能与老年人合并其他基础疾病及联合用药有关。

综上所述，孟鲁司特钠所致 ADR 涉及全身多个器官及系统，临床表现复杂多样，临床医师和药师应加强对孟鲁司特钠所致 ADR 的认识，加强用药监护，做好患者用药教育，以减少不良反应的发生。

(参考文献已省略，全文摘自：医药导报 2020, 36 (6) : 868-873)

临床药学服务对 儿童支气管哮喘治疗依从性及疗效的影响

陶兴茹, 汤昱, 裴保方等

支气管哮喘是儿童最常见的慢性气道疾病,我国儿童哮喘发病率逐年上升。研究显示,我国哮喘患儿病情控制状况并不理想,家长对哮喘相关知识的掌握程度、不良环境的接触、用药依从性及定期复诊等因素,是影响哮喘控制和急性发作的主要因素。以往哮喘慢病管理多由临床医师、护士负责,由于医护人员时间有限,以及对药物了解不够充分,交代的用药标准不够统一,呼吸科临床药师开始介入哮喘的慢病管理。医生负责治疗,药师负责用药教育和疾病科普,以及讲述坚持用药的重要性。本研究中临床药师对哮喘住院患儿及家属就药物治疗过程进行干预,以评估药学服务干预对患儿用药依从性和哮喘控制情况的影响,现报道如下。

1. 资料和方法

1.1 研究对象

选取2019年1月~2019年6月期间诊断支气管哮喘入院的患儿,诊断符合指南标准。根据入院时间分为干预组和对照组。对照组根据诊疗规范进行常规治疗和复诊;干预组除常规诊疗外,根据以下具体措施给予药学干预。

1.2 干预措施

1.2.1 入院评估

住院当日收集患儿基本信息(姓名、性别、年龄、身高、体重)、既往病史、既往用药史、家族史、药物过敏史、不良反应及处置史、用药教育执行情况、随访执行情况及监护人信息(姓名、年龄、职业、联系方式、文化程度等),并对患儿及家属入院时对疾病的了解及对药物正确使用掌握程度进行评估。

1.2.2 制作哮喘行动计划书

设计个体化的《儿童哮喘行动计划》(以下简称《行动计划》),其中包括疾病本质的介绍(慢性、易复发性)、长期治疗的必要性、各种药物的使用方法(吸入装置和峰流速仪的正确使用方法)、随访时间、儿童哮喘控制测试量表(C-ACT评分表)等,制成书面材料。

1.2.3 用药教育

专职临床药师进行药学查房,对患儿及家属进行药学干预,包括哮喘相关知识的讲解、所用药物的特点和正确使用方法以及注意事项和避免药物不良反应的方法等。另外,在用药教育过程中介入生活指导和心理疏导。

2.2.4 出院管理

出院日药师将《行动计划》材料交给患儿及家属,以便回家查阅;并对患儿及家属进行相关知识宣教;再次评价患儿及家属对药物正确使用掌握的程度。出院后进行电话随访(第1、3和6个月)。

1.3 评价指标

收集、追踪两组患儿相关数据,整理分析,对疾病知识知晓率、用药依从性、哮喘控制情况、药物不良反应发生率等指标进行对比分析。

1.4 统计学分析方法

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料采用独立样本t检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入哮喘患儿111例,失访10例,共101例完成本研究,其中干预组51例,对照组50例。2组患儿性别、年龄、民族、病程(哮喘治

疗的时间)以及对哮喘知识的知晓均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 疾病知晓情况对比

根据自行编制的哮喘疾病知识问卷,内容包括哮喘的诱发因素、发作的先兆、如何预防、控制、治疗、家庭管理方面的知识、药物的使用和肺功能的监测等8部分内容,共计20分。14分(70%)以上为哮喘知识知晓良好。在第1、3和6个月,干预组患儿哮喘知识知晓度(≥ 14 分)均高于对照组($P < 0.05$)。

2.3 用药依从性比较

采用中文版Morisky用药依从性量表(MMAS-8)调查患儿用药依从性。第1、3和6个月,干预组用药依从性(评分8分)高于对照组($P < 0.05$)。

2.4 哮喘控制评估对比

根据儿童哮喘控制测试量表(C-ACT)对两组患儿1、3和6个月哮喘控制情况进行评估,整个研究期间对照组20分以下的患儿比例改变不大;干预组随着干预时间的延长,20分以下的患者比例下降,而20分以上的比例增加。

3. 讨论

近年来,儿童哮喘的发病率逐年上升,经常性发作对儿童的正常生活及成长均可造成影响。支气管哮喘的治疗主要为长期吸入糖皮质激素。家属普遍担忧患儿长期吸入激素对儿童成长带来影响,加之吸入装置使用相对复杂,导致患儿的治疗效果欠佳。研究显示,家长对哮喘相关知识的掌握、不良环境的接触、用药依从性及哮喘定期复诊等因素,是影响哮喘控制和发作严重程度的主要因素。因此,加强患儿及家属对哮喘的认识,提高用药准确率,对哮喘儿童的治疗意义重大。这需要专业人员对患儿及其家属进行指导。临床药师对药物治疗比较了解,在儿童哮喘用药管理方面可以发挥自己的优势和作用。既往研究表明,药学服务可以改善哮喘的控制。调查显示,哮喘患儿的健康监护人在哮喘管理教育、控制药物应用、哮喘行动计划的持

有等方面存在差异,儿科急诊哮喘患儿家长对哮喘教育有较大需求。研究也显示,对儿童支气管哮喘患儿开展药学服务,有助于提高患儿的依从性,使哮喘得到较好的控制。

目前,临床上多数是医生开药,护士对吸入装置的使用进行示范。由于护士的工作量大、时间紧,没有充足时间向患儿及家属详细讲解每一步操作。另一方面,护士对疾病知识的了解以及对药物药理作用和不良反应知识掌握不充分,且不同的护士讲解的标准不统一,这都直接影响了患儿及其家属对疾病知识的理解和用药依从性。临床药师对疾病知识相对了解,药学知识掌握是强项。而且,有充足的时间进行药学查房,向患者充分讲解疾病知识、药物的正确使用、了解患者的需求,能发现不合理用药和药物相互作用。本研究选择住院的哮喘患儿为研究对象,通过专科的临床药师进行药学服务,具体措施为向患儿家属简单讲解疾病知识、坚持药物治疗的重要性、装置的正确使用、讲解药物不良反应和避免方法等。这些措施不干涉患儿的治疗方案,不会对患儿治疗产生风险。研究结果显示,干预组较对照组在哮喘知识掌握、用药依从性方面均有较大地提高,干预6个月后干预组患儿哮喘控制较好(88.24%),明显优于对照组。

本研究的局限性:一是治疗过程中多数患儿未使用峰流速仪检测患儿哮喘控制情况,患儿的峰流速无法比较,这可能与本研究纳入的患儿多数年龄偏小配合不了峰流速仪有关;二是用药教育的对象有父母和祖父母,由于年龄和学历的差异,对用药教育的理解程度可能存在差异。

本研究也证实了药学服务对哮喘患儿的用药依从性及疾病控制有积极作用,可明显改善儿童支气管哮喘的控制。2020年GINA指南也强调,药师对哮喘的干预可以改善哮喘的预后。目前哮喘患儿的治疗多是门诊治疗,为了使更多患儿能接受专业的干预治疗,本院已开展门诊哮喘患儿的药学服务。

(参考文献已省略,全文摘自:中国合理用药探索,2020,17(10):19-22)

临床指南

儿童流感诊断与治疗专家共识（2020年版）

国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

中华医学会儿科学分会呼吸学组

流感是人类面临的主要公共健康问题之一，儿童是流感的高发人群及重症病例的高危人群。自2017年以来乙型流感出现了新的流行趋势，重症流感的表现形式也有所变化。为进一步提高儿童流感的诊断及治疗水平，中华医学会儿科学分会呼吸学组组织了我国流感防治研究领域的临床、病原学、流行病学及疾病预防控制等方面的专家，在总结既往流感诊疗方案和临床实践的基础上，参考国内外最新研究成果，在《儿童流感诊断与治疗专家共识（2015年版）》的基础上，重新修订了儿童流感诊治共识，以提高对儿童流感的诊断防治水平，减轻流感对儿童健康及社会造成的危害。

1. 病原学及发病机制

1.1 流感病毒病原学

流感病毒属正黏病毒科（*orthomyxoviridae*），为有包膜病毒。根据病毒内部的核蛋白（nucleocapsid protein, NP）和基质蛋白（matrix protein, MP）抗原性的不同分为A（甲）、B（乙）、C（丙）、D（丁）4型。A型流感病毒宿主范围广，能感染包括人、猪、马、狗、禽类和海豹等多种动物，并多次引起世界性的人流感大流行；B型流感病毒分为Victoria系和Yamagata系，在人和海豹中发现，可引起季节性流行和暴发，但不会引起世界性的大流行；C型流感病毒能在人和猪中分离到，但多以散发病例形式出现，一般不引起流行，且感染后症状较轻；D型流感病毒主要感染猪、牛等，尚未发现感染人。

目前已知A型流感病毒表面的血凝素蛋白（hemagglutinin, HA）有18种亚型（H1~H18），

神经氨酸酶蛋白（neuraminidase, NA）有11种亚型（N1~N11），除H17N10和H18N11两种亚型仅在蝙蝠中发现，其余所有亚型均能在鸟类中检测到。目前，引起流感季节性流行的病毒是A型中的H1N1、H3N2亚型及B型病毒的Victoria和Yamagata系。

HA是流感病毒的主要抗原之一，能与宿主细胞表面的唾液酸受体结合，介导病毒颗粒进入细胞，能诱导宿主产生保护性中和抗体；NA参与子代病毒从细胞表面的释放，也是主要的抗流感药物——神经氨酸酶抑制剂的靶蛋白。基质蛋白2（M2蛋白）为离子通道蛋白，参与病毒进入细胞后的脱壳，是烷胺类药物的靶蛋白。流感病毒RNA的合成依赖于RNA聚合酶（RdRp），RdRp由异三聚的PA、PB1、PB2三个亚基构成，其中Cap-依赖型核酸内切酶（CEN），属于流感病毒聚合酶PA亚基；PB1作为RNA依赖型RNA聚合酶发挥作用。美国、日本等批准上市的巴洛沙韦是一种Cap-依赖型核酸内切酶抑制剂。

流感病毒对热、酸碱和紫外线均敏感，通常56℃下30min即可被灭活。病毒在pH值3.0以下或10.0以上环境时感染力很快被破坏。此外，流感病毒外层有包膜，对消毒剂和乙醚、氯仿、丙酮等有机溶剂均敏感，75%乙醇或1%碘伏作用30min，均可灭活流感病毒。

1.2 发病机制

感染人类的流感病毒的靶细胞主要是呼吸道黏膜上皮细胞。流感病毒首先通过病毒表面的HA蛋白与宿主上、下呼吸道或肺泡上皮细胞的唾液酸（SAs）结合，然后病毒体进入宿主细胞内质网系

统，与内质网解离后释放病毒核糖核蛋白复合物（vRNP），通过细胞质运输到宿主细胞核。病毒 RNA 通过宿主细胞翻译系统合成流感病毒的蛋白和 RNA，在宿主细胞膜组装成新的病毒体，通过出芽、剪切、释放等过程，形成新的病毒体。在流感病毒感染过程中的不同环节，均有药物的作用靶点。

流感病毒也可以感染其他细胞，包括某些免疫细胞，但感染人类的流感病毒 HA 抗原只能在呼吸道上皮细胞中分离产生新的感染性病毒子代。流感病毒感染后 1 ~ 3d 往往是决定预后的关键时期，跟宿主是否具有保护性抗体及自身免疫功能有关，在流感流行时小年龄的儿童和老年患者中尤为重要。

流感病毒感染呼吸道上皮细胞后，最初的致病机制包括病毒感染直接引起肺组织的炎症和免疫系统处理流感病毒感染时继发的炎症反应。这种炎症反应如果进一步加重，可导致肺组织的严重损伤，甚至引起急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）。

儿童重症流感出现比例较高，可能与以下机制有关^[13]：婴幼儿天然免疫系统发育不成熟，婴儿和儿童鼻部的炎性细胞因子水平显著高于成人^[14]，机体免疫功能异常，如过度活化的 Toll 样受体 3（TLR3）或肺巨噬细胞功能异常等，可导致过度的炎症反应、合并细菌感染和宿主细胞能量代谢衰竭儿童流感相关脑病，特别是急性坏死性脑病（acute necrotizing encephalopathy, ANE）的发病机制目前尚不清楚。

2. 流行病学

2.1 传染源、传播途径及潜伏期

流感患者和隐性感染者是流感的主要传染源，主要通过其呼吸道分泌物的飞沫传播，也可以通过口腔、鼻腔、眼睛等黏膜直接或间接接触传播。潜伏期常为 1 ~ 4d（平均 2d），从潜伏期末到发病的急性期均有传染性。一般感染者在临床症状出现前 24 ~ 48h 即可排出病毒，在发病后 24h 内达到高峰。成人和较大年龄儿童一般持续排毒 3 ~ 8

d（平均 5d），低龄儿童发病时的排毒量与成人无显著差异，但排毒时间更长。与成人相比，婴幼儿病例长期排毒很常见（1 ~ 3 周）。儿童在流感的流行和传播中具有重要作用，流感流行季节儿童的感染率和发病率通常最高，经常将流感病毒传给家庭成员，或作为传染源带入学校和社区。

2.2 流感的历史及流行特点

在过去 100 年，全球共暴发 5 次全球性的流感大流行，分别为 1918 年至 1919 年“西班牙流感”[A (H1N1)]，1957 年至 1958 年“亚洲流感”[A (H2N2)]，1968 年至 1969 年“香港流感”[A (H3N2)]，1977 年“俄罗斯流感”[A (H1N1)] 和 2009 年甲型 H1N1 流感[A (H1N1) pdm09]；其中“西班牙流感”导致 4000 万 ~ 5000 万人死亡。

季节性流感在温带地区表现为每年冬春季流行和高发，热带地区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^[22]。我国 A 型流感在北纬 33 度以北的北方省份呈冬季流行模式，北纬 27 度以南的最南方省份呈春季单一年度高峰，中纬度地区呈每年冬季和夏季的双周期高峰；而 B 型流感在我国大部分地区呈单一冬季高发^[23]。B 型流感在我国的流行强度整体低于 A 型，B/Yamagata 系和 B/Victoria 系交替占优势，流行强度在各年间存在差异。

2.3 重点人群

婴幼儿、老年人和慢性病患者是流感高危人群，患流感后出现严重疾病和死亡的风险较高。流感所致儿童死亡多见于存在基础疾病儿童，包括神经系统疾病（如神经发育异常、神经肌肉疾病）、呼吸系统疾病（如哮喘）、心血管疾病（如先天性心脏病）、染色体病或基因缺陷病、肿瘤、糖尿病等，部分死亡病例无基础疾病，这部分儿童多 <5 岁，尤其是 <2 岁儿童。

2.4 儿童的流感疾病负担

每年流感流行季节，儿童流感罹患率为 20% ~ 30%，某些高流行季节年感染率可高达 50% 左右。北京市 2017 年至 2018 流感季节，0 ~ 4 岁和 5 ~ 14 岁 2 个年龄组流感发病率最高，分别为

33.0% 和 21.7%。5 岁以下儿童感染流感病毒后出现重症和住院的风险较高，估计全球每年约有数万名 5 岁以下儿童死于流感相关呼吸道疾病。流感流行还可引起大量学龄儿童缺课和父母缺勤，导致较高的超额死亡率，并可能造成沉重的社会和经济负担。

3. 临床表现及诊断

3.1 临床表现

儿童流感多突然起病，主要症状为发热，体温可达 39 ~ 40℃，可有畏寒、寒战，多伴头痛、全身肌肉酸痛、乏力、食欲减退等全身症状，常有咳嗽、咽痛、流涕或鼻塞、恶心、呕吐、腹泻等，儿童消化道症状多于成人，常见于乙型流感。婴幼儿流感的临床症状往往不典型。新生儿流感少见，但易合并肺炎，常有脓毒症表现，如嗜睡、拒奶、呼吸暂停等。大多数无并发症的流感患儿症状在 3 ~ 7d 缓解，但咳嗽和体力恢复常需 1 ~ 2 周。

重症患儿病情发展迅速，体温常持续在 39℃ 以上，可快速进展为 ARDS、脓毒症、脓毒性休克、心力衰竭、肾衰竭，甚至多器官功能障碍。主要死亡原因是呼吸系统并发症和流感相关性脑病或脑炎。合并细菌感染增加流感病死率，常见细菌为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌及其他链球菌属细菌。

3.2 并发症

3.2.1 肺炎及其他呼吸系统并发症

肺炎是流感患儿最常见的并发症，多见于 2 岁以下婴幼儿，多于 48h 内持续高热或起病 2 ~ 3d 后体温逐渐升高，常有气促、喘息、发绀、呼吸困难，可伴有呕吐、腹泻等症状。胸片检查早期双肺呈点状或絮状不规则影，后期融合为小片或大片状阴影，可见气漏综合征，可以有塑型性支气管炎表现。流感肺炎可同时合并其他病毒、支原体等不同病原感染，合并细菌感染是病情严重和死亡的主要原因之一。还可出现其他呼吸系统并发症，如喉炎、气管炎、支气管炎等，也可使哮喘等呼吸系统基础疾病加重。

3.2.2 神经系统并发症

包括脑病、脑炎、脑膜炎、脊髓炎、吉兰-巴

雷综合征（Guillain-Barre syndrome）等。ANE 是一种相对少见、危及生命、快速进展的感染后急性脑病，多在流感病毒感染后 12 ~ 72 h 出现不同程度的意识障碍、惊厥，可在 24 h 内进展至昏迷、脑疝，甚至死亡。血清转氨酶水平不同程度升高，无高氨血症，脑脊液细胞数基本正常，蛋白增高。影像学显示多灶性脑损伤，包括双侧丘脑、脑室周围白质、内囊、壳核、脑干被盖上部和小脑髓质等。死亡率和致残率较高。

3.2.3 心脏损伤

部分患儿出现心肌酶升高，心电图改变，少数可能发生心肌炎甚至暴发性心肌炎。

3.2.4 肌炎和横纹肌溶解

急性肌炎是流感的一种相对少见的并发症，受累肌肉极度压痛，最常见于小腿肌肉，严重病例可出现肌肉肿胀和海绵样变性。血清磷酸肌酸酶显著增高，肌红蛋白升高，可引起肾衰竭。轻微的暂时性肌炎伴肌酸激酶轻度升高较典型急性肌炎更常见。

3.2.5 其他并发症

中耳炎较常见，有 10% ~ 50% 的患儿会并发中耳炎，中耳炎的典型发病时间为流感症状出现后 3 ~ 4d。肝脏损害多表现为转氨酶异常、继发性硬化性胆管炎等。流感病毒感染后可引起免疫功能紊乱，尤以 CD4 比例降低明显。还可出现低钾血症等电解质紊乱等。重症病例可出现肌酐水平增高，甚至溶血尿毒综合征、急性肾小球肾炎、急性肾损伤等。危重症病例可出现脓毒性休克、噬血细胞综合征，危及生命。

3.3 实验室检查

3.3.1 血常规检查

白细胞总数正常或减少，C 反应蛋白（CRP）可正常或轻度增高。合并细菌感染时，白细胞和中性粒细胞总数增高。重症病例淋巴细胞计数明显降低。

3.3.2 血生化

肝酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶可升高。

3.3.3 脑脊液

中枢神经系统受累时脑脊液细胞数和蛋白可正常或升高。ANE 典型表现为细胞数大致正常，蛋白升高。

3.3.4 影像学

合并肺炎时可表现为肺内斑片影、磨玻璃影、双侧或多叶段渗出性病灶或实变，少数病例可见胸腔积液。

3.3.5 病原学检测

流感的病原学检测方法主要包括抗原检测、核酸检测和病毒分离与鉴定，标本类型包括鼻（咽）拭子、鼻咽吸取物及肺泡灌洗液等呼吸道标本。高质量的合格呼吸道标本是病原学诊断的基础。呼吸道标本的采集规范见《儿童呼吸道感染微生物检验标本采集转运与检测建议（病毒篇）》。

3.3.5.1 流感病毒抗原和核酸检测

抗原和核酸检测是临床上主要的流感实验室诊断方法。由于抗原检测的敏感性较低，其阴性不能除外流感病毒感染。在流感流行季节，所有流感病毒抗原检测阴性的呼吸道感染住院患儿，有条件的情况下均建议进行核酸检测。病毒分离虽是流感病例确诊的金标准，但其费时费力，不适合临床中流感病毒感染的实验室诊断。

3.3.5.2 血清免疫学检测

血清免疫学方法用于检测血清中的抗流感病毒抗体，包括红细胞凝集抑制实验（hemagglutination inhibition, HI）、微量中和法（microneutralization, MN）和酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）等，血清抗体检测主要用于流感的回顾性诊断和流行病学调查。单份血清流感病毒特异性 IgM 抗体阳性不能作为流感的实验室诊断标准，当病人恢复期血清较急性期血清特异性抗体滴度有 4 倍或 4 倍以上升高时具有诊断价值。

3.3.5.3 流感病原学诊断的建议

流感的实验室诊断有助于患儿的管理、感染控制及避免抗菌药物的滥用。下列情况建议进行流感病原学检测，最好进行流感的核酸检测。

（1）流感流行季节

①门诊患儿：出现呼吸道症状的流感危重症高危患儿及免疫功能不全患儿；慢性病恶化的患儿（如哮喘、心力衰竭等）。②住院患儿：所有因急性呼吸道疾病住院的患儿；所有住院期间出现呼吸道症状的患儿（伴或不伴发热），或没有明确诊断的呼吸窘迫患儿；所有慢性心肺疾病急性恶化的患儿。

（2）非流感流行季节

①门诊患儿：出现急性发热伴呼吸道症状的免疫功能不全患儿和流感危重症高危患儿；②住院患儿：因急性呼吸道疾病（伴或不伴发热）住院的患儿，同时与流感患者、来自流感暴发地区发热伴有急性呼吸道症状者、有流感活动区域近期旅行史者有流行病学上的联系；免疫功能低下或有出现并发症高风险的急性发热性呼吸道疾病患儿。

3.4 诊断标准

诊断主要结合流行病学史、临床表现和病原学检查。

3.4.1 流感样病例

在流感流行季节，出现以下表现：（1）发热，体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ；（2）伴有咳嗽和 / 或咽痛。

3.4.2 临床诊断病例

出现上述流感临床表现，有流行病学史（发病前 7d 内在无有效个人防护的情况下与疑似或确诊流感患者有密切接触，或属于流感样病例聚集发病者之一，或有明确传染他人的证据）且排除其他引起流感样症状的疾病。

3.4.3 确诊病例

流感临床诊断病例，具有以下 1 种或以上病原学检测结果阳性：（1）流感病毒核酸检测阳性；（2）流感抗原检测阳性；（3）流感病毒分离培养阳性；（4）急性期和恢复期双份血清流感病毒特异性 IgG 抗体水平呈 4 倍或 4 倍以上升高。

3.4.4 重症病例

流感病例出现下列 1 项或 1 项以上情况者为重症流感病例：（1）呼吸困难和 / 或呼吸频率增快：5 岁以上儿童 >30 次 /min；1 ~ 5 岁 >40 次 /min；

2 ~ 12 月龄 >50 次 /min；新生儿 ~ 2 月龄 >60 次 /min；（2）神志改变：反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等；（3）严重呕吐、腹泻，出现脱水表现；（4）少尿：儿童尿量 <0.8mL/（kg·h），或每日尿量婴幼儿 <200mL/m²，学龄前儿童 <300mL/m²，学龄儿童 <400mL/m²，14 岁以上儿童 <17mL/h，或出现急性肾衰竭；（5）合并肺炎；（6）原有基础疾病明显加重；（7）需住院治疗的其他临床情况。

3.4.5 危重病例

出现以下情况之一者：（1）呼吸衰竭；（2）ANE；（3）脓毒性休克；（4）多脏器功能不全；（5）出现其他需进行监护治疗的严重临床情况。

3.5 鉴别诊断

3.5.1 普通感冒

通常流感的全身症状比普通感冒重；追踪流行病学史有助于鉴别；普通感冒的流感病原学检测阴性，或可找到相应的感染病原证据。流感和普通感冒的区别见表 2。

3.5.2 其他病原引起的呼吸道感染

包括急性咽炎、扁桃体炎、鼻炎和鼻窦炎、气管、支气管炎。合并肺炎时需与其他肺炎，包括细菌性肺炎、支原体肺炎、衣原体肺炎、其他病毒性肺炎、真菌性肺炎、肺结核等相鉴别。根据临床特征可作出初步判断，病原学检查可确诊。

3.5.3 新型冠状病毒（2019-nCoV）感染

感染早期一般表现为发热、乏力、干咳，多数患儿症状在 1 周内消失。少数患儿发病后 1 周病情加重，出现呼吸困难、呼吸窘迫、休克等，伴 / 不伴发热。部分儿童、小婴儿及新生儿感染后症状可不典型，表现为呕吐、腹泻等消化道症状或仅表现为反应差、呼吸急促。其临床表现与流感相似，2019-nCoV 感染流行病学史是早期识别和鉴别诊断的重要依据，2019-nCoV 核酸和抗体检测可帮助明确诊断。

3.5.4 其他病毒感染相关性脑病和脑炎

出现神经系统并发症时需与其他病毒感染引起的神经系统损伤相鉴别，如单纯疱疹病毒脑炎、流行性乙型脑炎等。脑脊液检查、病原学检查、头

颅 CT 或磁共振成像（MRI）和脑电图，可助鉴别。

4. 治疗

4.1 治疗原则

评估患儿的一般状况、疾病的严重程度、症状起始时间及当地流感流行状况等确定流感患儿治疗方案。重症或有重症流感高危因素的患儿在发病 48h 内尽早开始抗流感病毒药物治疗，早期治疗可获得更好的临床效果，但是在出现流感样症状 48h 后的治疗也有一定临床获益。合理使用对症治疗药物及抗菌药物。

4.2 抗流感病毒药物

我国目前获批上市的抗流感病毒药物共有 3 大类，包括神经氨酸酶抑制剂奥司他韦（Oseltamivir）、帕拉米韦（Peramivir）和扎那米韦（Zanamivir）；细胞血凝素抑制剂阿比多尔（Arbidol）；M2 离子通道抑制剂金刚烷胺（Amantadine）和金刚乙胺（Rimantadine）。其中，阿比多尔儿童循证证据不充分，临床使用较少；金刚烷胺和金刚乙胺对目前流行的流感病毒株耐药，已不建议使用。我国批准临床研究的抗流感药物还有 RNA 聚合酶抑制剂法匹拉韦（Favipiravir）和巴洛沙韦（Xofluza）。

4.2.1 神经氨酸酶抑制剂

选择性抑制流感病毒表面神经氨酸酶的活性，阻止病毒由被感染细胞释放和入侵邻近细胞，阻止子代病毒颗粒在人体细胞的复制和释放，对甲、乙型流感均具活性。

目前我国批准上市的是奥司他韦颗粒及胶囊剂、扎那米韦吸入剂和帕拉米韦注射液。口服奥司他韦仍然是治疗流感的首选抗病毒药物。

在对 1 ~ 12 岁儿童进行的前瞻性试验中，收集的不良事件数据显示呕吐是奥司他韦较安慰剂更常见的唯一不良反应。在日本报道了奥司他韦引起的神经精神不良反应后，研究者根据对照临床试验的数据和持续监测，未在奥司他韦和神经精神不良反应之间发现必然联系。帕拉米韦常见的不良反应为中性粒细胞计数降低、腹泻和呕吐。

4.2.2 RNA 依赖的 RNA 聚合酶抑制剂

法匹拉韦 2014 年在日本获批使用；巴洛沙韦

2018 年在美国上市，目前国内尚未获批使用。但日本感染学会在抗流感药物使用的公开建议中明确 12 ~ 19 岁及成年人，由于缺乏临床数据，目前无法确定推荐使用或不推荐使用；12 岁以下的儿童，考虑到低水平耐药，应慎重考虑给药；对免疫功能低下或重症患者，不推荐单独给药。

4.2.3 耐药及临床用药选择

流感病毒随着季节变换很容易产生耐药毒株。但目前测试中 99% 的甲型 H1N1 病毒株对奥司他韦和帕拉米韦敏感，所有测试的流感病毒株均对扎那米韦敏感。对奥司他韦治疗无反应或者曾使用奥司他韦预防流感无效的患儿，可考虑使用扎那米韦或帕拉米韦替代治疗。应注意那些免疫功能严重低下，由于病毒再活化而接受了延长疗程抗病毒治疗的患儿，耐药特点可能发生改变。

4.3 流感患儿联合应用抗菌药物的诊疗建议

临床或实验室确诊流感患儿如出现以下征象，应在抗病毒治疗同时行进一步检查并经验性治疗合并的细菌感染：出现重症流感的早期征象；早期抗病毒治疗临床好转后病情再次恶化；应用抗病毒治疗 3 ~ 5d 仍无好转。

4.4 重症病例的治疗

治疗原则：积极治疗原发病，防治并发症，并进行有效的器官功能支持。

4.4.1 呼吸支持

低氧血症或呼吸衰竭是重症和危重症患儿的表现，需要密切监护，及时给予相应的治疗，包括常规氧疗、鼻导管高流量氧疗、无创通气或有创机械通气等。对常规治疗和挽救性治疗措施无效的难治性低氧血症患儿，可考虑使用体外膜肺（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）。

4.4.2 循环支持

临床诊断脓毒性休克的患儿，应尽快积极液体复苏，应用正性肌力药物。

4.4.3 合并神经系统并发症

给予降颅压、镇静止惊等对症处理。ANE 目前无特效治疗，可给予糖皮质激素和丙种球蛋白等治疗。

4.4.4 肾脏替代治疗

合并急性肾损伤的患儿可采用持续的静脉-静脉血液滤过或间断血液透析治疗。肾脏替代治疗有助于合并急性肾功能不全的 ARDS 患儿的液体管理。

4.4.5 其他支持治疗

重视营养支持，纠正内环境紊乱，出现其他脏器功能损害时，给予相应支持治疗。

4.5 中药治疗与预防

详见《流行性感胃诊疗方案（2019 年版）》。

5. 儿童流感的预防

5.1 疫苗

每年接种流感疫苗是预防流感最有效的手段，可以显著降低接种者罹患流感和发生严重并发症的风险。全球已上市的流感疫苗分为流感灭活疫苗（inactivated influenza vaccine, IIV）和流感减毒活疫苗（live attenuated influenza vaccine, LAIV）。按照疫苗所含组分，流感疫苗包括三价和四价，三价疫苗组分含有 A（H3N2）亚型、A（H1N1）亚型和 B 型毒株的 1 个系，四价疫苗组分含 A（H3N2）亚型、A（H1N1）亚型和 B 型 Victoria 系、Yamagata 系。根据生产工艺，又可分为基于鸡胚、基于细胞培养和重组流感疫苗等类型。

5.1.1 流感疫苗对儿童的保护效果

6 月龄以上儿童接种流感疫苗对流感病毒感染有保护作用。Meta 分析显示，6 ~ 23 月龄儿童接种三价流感疫苗效果为 40%，24 ~ 59 月龄儿童为 60%，与国内研究结果类似。

四价流感疫苗对 A 型流感和 B 型流感均具有不同程度的保护效果，但对 B 型流感的免疫原性优于三价疫苗。流感疫苗对健康儿童的保护效果高于有基础疾患的儿童，对大龄儿童的保护效果优于低龄儿童。9 岁以下儿童首次接种流感疫苗时，接种 2 剂次较 1 剂次能提供更好的保护作用。

5.1.2 儿童接种流感疫苗建议和预防接种实施

目前我国批准上市的流感疫苗包括三价和四价灭活疫苗。此外，一种鼻喷三价流感减毒活疫苗在上市审批过程中，适用人群为 3 ~ 17 岁。推荐

以下人群为优先接种对象：（1）6～23月龄婴幼儿：患流感后出现重症的风险高，流感住院负担重。（2）2～5岁儿童：流感疾病负担也较高，但低于2岁以下儿童。（3）6月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员：该人群接种可间接保护6月龄以下婴儿。此外，孕妇接种流感疫苗可通过胎传抗体保护6月龄以内婴儿。

5.1.3 流感疫苗接种实施和注意事项

6月龄～8岁儿童，既往未接种过流感疫苗者，首次接种需接种2剂次（间隔 \geq 4周）；上一流行季接种过1剂或以上流感疫苗的儿童，则建议接种1剂。8岁以上儿童仅需接种1剂。为保证受种者在流感高发季节前获得免疫保护，建议各地在疫苗可及后尽快安排接种工作，最好在11月底前完成免疫接种；对11月底前未接种的对象，整个流行季节都可以提供免疫服务。

各相关单位要按照《疫苗管理法》、《预防接种工作规范》的要求开展流感疫苗接种工作，接种实施和注意事项参照《中国流感预防接种技术指南（2019-2020）》相关要求执行。

5.2 流感的药物预防

尽管疫苗接种是预防流感病毒感染最好的方法，但在流感暴发时，不能采用疫苗预防的人群和以下重点儿童人群可推荐采用药物预防。

5.2.1 推荐人群

（1）有流感疫苗禁忌证的流感并发症高危儿童；（2）接种流感疫苗2周内并未获得最佳免疫力的高危儿童；（3）未经免疫且可能与未经免疫的高危儿童或24个月以下的婴幼儿有持续、密切接触的家庭成员或卫生保健人员；（4）用于封闭的机构环境下（如扩大护理设施）和高危的儿童有紧密接触的未经免疫的工作人员和儿童控制流感的暴发；（5）作为高危儿童疫苗接种的补充，包括免疫功能受损的儿童和接种疫苗后没有产生足够的保护性免疫反应的高危儿童；（6）作为家庭成员和与流感并发症高风险的人群有密切接触

的感染患者的暴露后化学预防；（7）社区内流行性感病毒株与季节性流感疫苗株不匹配时，用于流感并发症高风险的儿童及其家庭成员及密切接触者和健康保健人员的抗病毒化学预防。因为安全性和有效性数据有限，化学预防上常规不推荐用于小于3个月的婴儿。

5.2.2 预防药物

奥司他韦：对符合预防性用药指征者，建议早期（尽量于暴露后48h内）服用，连续用至末次暴露后7～10d；未能于暴露后48h内用药者，仍建议预防给药。

5.3 非药物干预措施

保持良好的个人卫生习惯是预防流感等呼吸道传染病的重要手段，包括：勤洗手；在流感流行季节，尽量避免去人群聚集场所，避免接触呼吸道感染患者；出现流感样症状后，要保持良好的呼吸道卫生习惯，咳嗽或打喷嚏时，用纸巾、毛巾等遮住口鼻，咳嗽或打喷嚏后洗手，尽量避免触摸眼睛、鼻或口。家庭成员出现流感患者时，要尽量避免相互接触。当家长带有流感症状的患儿去医院就诊时，应同时做好患儿及自身的防护（如戴口罩），避免交叉感染。学校、托幼机构等集体单位中出现流感样病例时，患儿应居家休息，减少疾病传播。

6. 住院患儿的防护隔离

（1）切实落实呼吸道传播疾病的隔离、消毒工作。

（2）流感患儿必须与其他普通患儿分开，单独收治。有条件宜安置在负压病房。无条件时住单间或收治在同一间病房，床间距不小于1.2m。隔离室需粘贴隔离标志。

（3）患儿在病情允许时宜戴医用外科口罩，其活动宜限制在隔离病室内。

（4）呼吸道传染病原则上不陪护。严格执行探视管理制度，加强住院患儿探视人员的管理，限制探视时间及人数。谢绝发热或有呼吸道症状的人员进入病房探视。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：中华实用儿科临床杂志，2020，35（17）：1281-1288。）

抗病毒药物在 儿童病毒感染性呼吸道疾病中的合理应用指南

中国医院协会

国家儿童医学中心（北京）

国家感染性疾病医疗质量控制中心

国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

呼吸道感染性疾病是儿童最常见的疾病之一，主要由病毒和细菌感染引起，病毒感染占70%以上。研究表明，有200多种已知病毒可引起呼吸道感染性疾病，有些病毒还具有传播速度快、危害大、病死率高、存在共感染等特点。儿童呼吸系统解剖生理特点及尚未成熟的免疫系统决定其易患多种病毒感染性疾病。我国2016年5岁以下儿童中，肺炎的病死率为167.2/10万，位列疾病致死人数之首位。一项儿童肺炎病原调查研究结果显示，引起5岁以下儿童重症肺炎的病原中病毒占比为61.4%。近些年，呼吸道病毒流行给全球人民的生命健康带来重大威胁，如2003年的严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome, SARS）和2012年的中东呼吸综合征（middle east respiratory syndrome, MERS），而2009年的新型甲型H1N1流感和2019年底出现的新型冠状病毒肺炎（Corona virus disease 2019, COVID-19）的全球大流行，甚至成为“国际关注的突发公共卫生事件（public health emergency of international concern, PHEIC）”。儿童作为易感人群，如何规范、有效使用抗病毒药物进行防治，是每位儿科医务工作者面临的挑战。

对于病毒感染性疾病，有效抗病毒药物不多，截至2020年4月，我国药品监督管理局（NMPA）数据库中收录的适用于病毒感染性呼吸道疾病的药品及相应品规较少，其中可适用于儿童使用的更少，而且存在诸多使用不规范的问题。鉴于病毒感染性呼吸道疾病引起的严重威胁和儿童抗病毒药

物临床使用不规范的现状，为解决临床儿童用药的困境，中国医院协会联合国家儿童医学中心、国家感染性疾病医疗质量控制中心、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心等学术机构共同拟定《抗病毒药物在儿童病毒感染性呼吸道疾病中的合理应用指南》，旨在为各级儿科医师在儿童病毒感染性呼吸道疾病中的规范使用提供参考。

1. 儿童呼吸道感染的常见病毒

引起儿童呼吸系统疾病的常见病毒包括呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）、鼻病毒（human rhinovirus, HRV）、副流感病毒（parainfluenza virus, PIV）、流感病毒（influenza virus, IV）、腺病毒（adenoviruses, ADV）、人偏肺病毒（human metapneumovirus, HMPV）、冠状病毒（coronavirus, CoV）、肠道病毒（enterovirus, EV）等。国内住院急性下呼吸道感染患儿中最常见的为RSV（31.7%）、HRV（23.2%）、PIV（17.2%）、博卡病毒（bocavirus, BoV, 11.9%）、ADV（10.4%）；门诊患儿中最常见的病毒为IV（11.0%）、ADV（10.9%）、PIV（10.1%）、EV（8.9%）^[9-10]。美国一项住院儿童社区获得性肺炎相关研究显示，常见的病毒为RSV（28%）、HRV（27%）、HMPV（13%）、ADV（11%）、PIV（7%）、IV（7%）、CoV（5%）^[11]。另外，2019年底发现的新型冠状病毒（2019 novel coronavirus, 2019-nCoV）也容易导致儿童呼吸道感染，不可轻视。其中，RSV、HRV、IV、PIV、

HMPV、CoV（包括 MERS-CoV、SARS-CoV、2019-nCoV 等）、EV 等为 RNA 病毒，ADV、BoV 为 DNA 病毒。

2. 儿童抗病毒治疗的核心问题及策略与临床用药的基本原则

2.1 儿童抗病毒治疗的核心问题及策略

呼吸道病毒感染多为自限性疾病，大多临床预后良好，但部分患儿在病毒感染后可发展为重症或引起严重的并发症和/或后遗症，严重危害儿童的生命健康。结合我国儿童病毒性呼吸道感染性疾病诊疗现状及相关研发进展，总结临床医务工作者在诊疗过程中需要注意的核心问题及策略如下。

（1）早期准确的呼吸道病毒学检查（包括标本采集的规范化）非常重要，应加强儿科呼吸道疾病病毒学实验室检测能力；（2）强调儿科抗病毒药物合理使用与使用安全性的问题。包括充分掌握呼吸道感染性疾病常见病毒的类型及抗病毒药物使用的适应证、禁忌证、不良反应等，必须重视儿科临床中抗病毒药物误用、滥用和重复用药等问题；（3）积极开展和完善儿科抗病毒药物不良反应的监测；（4）鼓励开展儿童抗病毒药物治疗及病毒耐药性监测相关的临床研究，积累循证医学证据；（5）提高对儿科抗病毒药物超说明书用药的认识，建立规范的超说明书用药管理流程；儿科医师应尽量选择可覆盖致病病毒谱的药物和儿童适宜的剂型及品规，避免不必要的超说明书用药。若临床实际确实需要超说明书用药，医师应提供科学的证据，遵循超说明书用药管理流程，并将用药的理由和风险充分告知患儿家属，以降低执业风险。

2.2 基本原则（5R 原则）

儿童是一个特殊的群体，在用药种类、剂量与成人有很大区别。儿科医师应在尽量明确病毒感染病原学的前提下，严格掌握抗病毒药物的适应证，根据患儿病情轻重及药物本身理化性质，选用合适的给药途径进行治疗。参考国内外文献及临床经验，结合儿童呼吸道感染的病生理特点及抗病毒药物在儿童病毒性呼吸道感染性疾病中的使用情况，抗病毒药物的合理使用的的基本原则如下。

2.2.1 正确的病人（right patient）

明确的病原学诊断非常重要，但病原学诊断有时并不能及时获得，故流行病学史对诊断亦有重要帮助，而病原学诊断有时并不能及时提供确切依据。临床用药选择过程中诊断的及时性与诊断的准确性有时难以取舍。在某些病毒感染（如流感）的流行季节，及时的药物治疗可能成为主要选择，不能为了明确病原诊断而延误治疗时机。对于某些抗病毒药物疗效不确切的病毒感染，相关诊断在后续治疗中非常重要，药物的选择应当慎重，同时需要注意了解有无合并其他病毒感染和疾病。

2.2.2 正确的药物（right medication）

抗病毒药物包括广谱抗病毒药物、抗 RNA 病毒药物和抗 DNA 病毒药物 3 大类。在病原不完全明确的情况下，及时选择能够覆盖可能病毒的广谱抗病毒药物虽然是推荐的主要选择，但仍要权衡药物使用的利弊。病原明确者应针对性选择相应抗病毒药物。如明确病毒对某种药物有耐药性时可选择其他有效抗病毒药物替代治疗。对严重病毒性感染性疾病，应选用作用机制不同、毒性不同的联合用药配合治疗。避免重复或同时使用相同作用机制的 2 种抗病毒药物。抗病毒药物的使用尽量谨慎遵循相关说明书的年龄限制。

2.2.3 正确的剂量（right dose）

对有确切儿童用药剂量的药物，建议严格在剂量范围内用药，谨慎超量用药，避免小量间歇用药，防止耐药性发生。对没有儿童指导性用药剂量的药物，按体质量或体表面积换算给药或通过成人剂量折算给药时，要密切观察疗效。同时，应根据循证依据及时总结儿童特殊人群，如新生儿人群的用药经验。

2.2.4 正确的时间（right time）

儿童呼吸道感染多为急性，且多具有自限性，但部分患儿仍可发展为重症。为了尽早阻断病情发展，缩短病程，及时减轻患儿症状，抗病毒药物应在明确诊断下尽早使用，但对某些病毒感染，如流感可以不必等待病原诊断结果，而根据临床及流行病学早期使用，对某些病毒感染如巨细胞病毒（CMV）感染在移植患者等特殊人群要给予“抢先”治疗，同时使用疗程需根据不同病毒种类及疾病类型确定，同时应密切关注可能的药物不良反应。

2.2.5 正确的给药途径 (right route) 儿童常用抗病毒药物给药途径包括口服、静脉、喷雾和雾化吸入。给药途径的选择应遵循以下原则：局部用药治疗有效者尽量避免全身用药，轻症不必给予不良反应大及静脉注射的抗病毒药物。

在使用抗病毒药物时应根据临床及病原学诊断，严格按照抗病毒药物的适用范围选择用药，同时正确评估抗病毒药物的疗效。从药物安全角度和不良反应方面考虑，在选择抗病毒药物时更应谨慎，并权衡利弊使用，轻症患儿不必给予不良反应大或需静脉注射的抗病毒药物，避免重复使用相同作用机制的抗病毒药物。

3. 抗病毒药物及其合理使用

病毒感染后其复制周期分为吸附和穿入、脱壳、生物合成、组装成熟与释放 5 个步骤，抗病毒药物的作用主要是通过影响病毒复制周期的某个或多个环节而实现的。抗病毒药物按所抑制病毒类型分为广谱抗病毒药物、抗 RNA 病毒药物和抗 DNA 药物 3 类。下面选择代表性的抗病毒药物的儿科使用情况进行介绍。

3.1 广谱抗病毒药物

3.1.1 干扰素 α (Interferon α , IFN α)

IFN 是一类具有广谱抗病毒活性的蛋白质，具有抗病毒和免疫调节的作用^[13]，分为 I 型、II 型和 III 型，其中 I 型 IFN (主要为 IFN α/β) 在抑制病毒感染方面发挥重要作用。IFN α 诱导细胞产生抗病毒蛋白，降解病毒 RNA、抑制病毒 RNA 和蛋白质的合成，限制病毒复制和扩散，并使正常细胞建立“抗病毒状态”，避免其受到病毒的攻击。抗病毒蛋白不特异地针对某一病毒，因而 IFN α 具有广谱抗病毒活性，对 RNA 和 DNA 病毒的复制均有抑制作用，如 RSV、PIV、CoV、柯萨奇病毒 (CV)、ADV 等。病毒多在呼吸道黏膜上皮细胞快速增殖，引起呼吸道局部感染或呼吸道以外组织病变，临床常使用 IFN α 通过喷雾或雾化吸入等方式进行局部治疗，有助于清除病毒，缩短病程，减轻症状，且安全性良好。

IFN α 可用于病毒感染引起的儿童急性上、下呼吸道感染，疱疹性咽峡炎和手足口病等。此外，

IFN α 喷雾或雾化也试用于 COVID-19 的抗病毒治疗。推荐用法、用量如下。

3.1.1.1 IFN α 喷雾剂

可用于密切接触病毒感染患者的易感人群或病毒感染早期。(1) 急性上呼吸道感染：患儿鼻腔每侧 1-2 喷、口咽部共 8-10 喷，每喷含 IFN α 0.8 万国际单位 (IU)，每 1-2h 给药 1 次，8-10 次/d，80 万 IU/d，建议疗程 5-7d；接触可疑新型冠状病毒感染患者的高危人群或病毒感染早期表现为上呼吸道症状者用法同上。(2) 手足口病、疱疹性咽峡炎：喷于患儿口腔病变、咽部、双侧扁桃体及皮肤患处，以覆盖整个创面为宜，每 1-2h 给药 1 次，100 万 IU/d，首日剂量可加倍，建议疗程 3-7d。

3.1.1.2 IFN α 雾化吸入

可用于病毒感染导致的儿童急性下呼吸道感染。(1) 普通型：IFN α 2b 每次 10 万 -20 万 IU/kg 或 IFN α 1b 每次 1-2 μ g/kg，2 次/d，建议疗程 5-7d。为保证药物有效成分能够抵达小气道和肺部，有效雾化颗粒直径需要达到 0.5 μ m-10.0 μ m (3.0 μ m-5.0 μ m 为佳)，雾化装置应使用喷射雾化器 (又称射流雾化器、压缩气体雾化器)，不应使用超声雾化器和振动筛孔雾化器，后两者会破坏干扰素结构的稳定性。(2) 重型：每次 20 万 -40 万 IU/kg 或 IFN α 1b 2-4 μ g/kg，2 次/d，建议疗程 5-7d。

3.1.1.3 IFN α 肌肉或皮下注射

在没有雾化条件的医疗机构，毛细支气管炎或病毒性肺炎患儿可酌情选择 IFN α 肌肉或皮下注射。用法用量：IFN α 2b 每次 10 万 -20 万 IU/kg 或 IFN α 1b 每次 1-2 μ g/kg，1 次/d，建议疗程 5-7d。

3.1.1.4 注意事项

IFN α 喷雾或雾化治疗一般无明显不良反应，安全性较好。IFN α 肌肉注射者在初期可出现流感样症状群，长期注射治疗者可能会有骨髓抑制、精神异常等不良反应，建议定期复查。肝功能失代偿者、有精神病史者、有症状的心脏病者及再生障碍性贫血的患儿禁用。目前尚无新生儿及 2 月龄以下患儿雾化吸入 IFN α 的临床研究报告，建议慎用。

3.1.2 利巴韦林 (Ribavirin)

利巴韦林为合成核苷类广谱抗病毒药，可竞争

性抑制病毒合成酶，抑制病毒 RNA 和蛋白的合成，具有抑制 RSV、IV、PIV 等多种病毒的作用。静脉或口服给药后主要不良反应为溶血性贫血、血红蛋白减低及贫血、肝功能损害、乏力等。世界卫生组织（WHO）、美国食品及药物监督管理局（FDA）及我国药品监督管理局（原国家食品药品监督管理局）均曾对利巴韦林的生殖毒性和溶血性贫血等严重不良反应给予了重点安全警示，鉴于利巴韦林的不良反应较多且严重，不常规推荐治疗儿童病毒感染性呼吸道疾病。对于重症手足口病患儿，经权衡利弊后可慎重使用，利巴韦林：10–15 mg/（kg·d），分 2 次静脉滴注，疗程 3–5d，使用过程中要密切关注其不良反应和生殖毒性。

3.2 抗 RNA 病毒药物

3.2.1 神经氨酸酶抑制剂（neuraminidase inhibitor, NAI）

NAI 是治疗流感的有效药物，目前我国批准上市的神经氨酸酶抑制剂有奥司他韦、扎那米韦和帕那米韦。NAI 通过抑制 IV 神经氨酸酶的作用，阻断子代 IV 从被感染宿主细胞释放而感染新的细胞。IV 感染患儿发病 48h 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 48h 的重症患儿依然可能会从抗病毒治疗中获益。非重症且无重症流感高危因素的患儿，在发病 48h 内，应充分评价风险和获益后再考虑是否给予抗病毒治疗。

有重症流感高危因素的儿童包括：年龄 < 5 岁的儿童（年龄 < 2 岁更易发生严重并发症）；伴有以下疾病或状况者：慢性呼吸系统疾病、心血管系统疾病（高血压除外）、肾病、肝病、血液系统疾病、神经系统及神经肌肉疾病、代谢及内分泌系统疾病、恶性肿瘤、免疫功能抑制等。

抗 IV 药物预防不能代替疫苗接种，只能作为没有接种疫苗或接种疫苗后尚未获得免疫能力的重症流感高危人群的预防措施。对有重症流感高危因素的密切接触者（且未接种疫苗或接种疫苗后尚未获得免疫力）进行暴露后药物预防，建议不要迟于暴露后 48h 用药。可使用奥司他韦或扎那米韦，暴露后药物预防剂量同治疗量，1 次 /d，使用 7d。

建议 6 月龄至 5 岁儿童优先接种流感疫苗。服

用 NAI 预防和治疗期间可以接种流感灭活疫苗或重组流感疫苗。需要注意的是，若儿童计划接种流感减毒活疫苗，需确认其接种前 48h 内未服用过 NAI，且接种后 14d 内也不能服用 NAI，否则会降低疫苗的有效性。

3.2.1.1 奥司他韦（Oseltamivir）

奥司他韦是一种乙酯前体 NAI 药物，用于甲型和乙型流感的治疗和预防。奥司他韦口服耐受性好，无严重不良反应。常见的不良反应为轻度胃肠道反应，大多在用药后 2d 内发生，随疗程逐渐减轻或消失，与食物同服可减少胃肠道反应。对于 13 岁以下儿童的流感暴露后预防、健康状况差或不稳定必须入院的流感患儿、存在免疫抑制的患儿及合并有慢性心脏和 / 或呼吸道疾病的流感患儿，奥司他韦的安全性和有效性尚不确定。由于早产儿肾功能尚不成熟，药物清除较慢，对足月儿推荐的剂量在早产儿中可能导致药物浓度过高，因此早产儿给药剂量应慎重。不推荐用于肌酐清除率 < 10mL/min 的患儿和因严重肾衰竭而需定期进行血液透析和 / 或持续腹膜透析的患儿；轻中度肝功能不全者治疗和预防流感时剂量不需要调整，严重肝功能不全者的药物安全性和药代动力学尚无相关研究。在用药治疗期间，应对患儿的自我伤害和谵妄事件等异常行为进行密切监测。

3.2.1.2 扎那米韦（Zanamivir）

扎那米韦可用于 7 岁以上青少年甲型和乙型流感的治疗与预防^[37]，因其口服生物利用度低，仅可通过吸入方式给药。

用法用量推荐：（1）治疗用药：每次 10mg 吸入，2 次 /d（间隔约 12h），疗程 5d，重症患儿疗程可适当延长；（2）预防用药：每次 10mg 吸入，1 次 /d，疗程 7d。

常见不良反应为鼻部症状、头痛、头晕、胃肠道症状、咳嗽、皮疹等。临床工作中需注意：扎那米韦虽为吸入给药，但不能雾化吸入，也不能加入到呼吸机管路中；慢性呼吸系统疾病患儿，特别是哮喘患儿用药后发生支气管痉挛的风险较高，应慎用；如在使用本药时需要使用其他吸入药物，如支气管扩张剂等，应先使用其他药物再使用本药。

3.2.1.3 帕拉米韦（Peramivir）

帕拉米韦是我国首个批准经静脉途径给药治疗流感的NAI，用于甲型和乙型流感的治疗，可用于重症流感、无法口服奥司他韦或不能耐受扎那米韦吸入的患儿，不推荐作为流感的预防用药。

用法用量推荐：< 30d 新生儿 6mg/kg，31-90d 婴儿 8mg/kg，91d-17 岁儿童 10mg/kg，静脉滴注，滴注时间 30min 以上，1 次 /d，疗程 1-5d，最大剂量 600mg，重症患者疗程可适当延长。

常见不良反应为临床检测值异常（主要表现为网织红细胞降低、白细胞计数降低、中性粒细胞比降低、淋巴细胞比升高和三酰甘油升高等）和消化系统症状。应谨慎与其他经肾脏消除的药物合用，肾功能障碍者慎用，肌酐清除率为 10-30mL/min 的患儿，应调整治疗剂量。

3.2.2 血凝素抑制剂

盐酸阿比多尔（Arbidol）是血凝素抑制剂，通过以下方式发挥抗病毒作用：（1）通过激活体内 2,5-寡聚腺苷酸合成酶，抑制病毒核酸合成；（2）抑制膜融合，阻碍病毒复制；（3）诱导 IFN 产生，具有免疫调节作用。体外试验证明阿比多尔对个别 DNA 病毒，如 ADV 也有一定抑制作用。

俄罗斯 - 使用阿比多尔治疗 2 岁以上儿童流感，治疗用法用量如下：2-6 岁每次 50mg，6-12 岁每次 100mg，>13 岁每次 200mg，4 次 /d，疗程 5d；暴露后预防剂量同治疗剂量，1 次 /d，连续服用 10-14d；流感季预防剂量同治疗剂量，每周 2 次，连续服用 3 周。

目前国内尚缺乏阿比多尔治疗儿童流感的大样本、多中心临床研究证实其安全性和有效性，试用时可参考俄罗斯的推荐治疗方案调整单次剂量。在临床应用进一步评价药物疗效，出现不可耐受的不良反应该停止使用。

我国研究者曾试用阿比多尔治疗 COVID-19 患者，其有效性仍需进一步临床研究验证。其不良反应主要表现为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶增高。

3.2.3 核酸内切酶抑制剂

巴洛沙韦（Baloxavir）主要通过抑制流感病毒帽子依赖的核酸内切酶活性发挥作用。研究显示，巴洛沙韦对流感症状的缓解率与奥司他韦相当，但抑制病毒效果优于奥司他韦。FDA 已批准巴洛

沙韦可用于治疗 12 岁及以上患者的急性单纯性流感，我国尚未上市，但现已进入新药快速审评通道。其用法用量如下：症状出现的 48h 内单次服用，体质量 40-80kg 剂量为 40mg；体质量 \geq 80kg 剂量为 80mg。国内试用时可参考美国治疗方案调整单次剂量。

其不良反应与奥司他韦类似，但发生率略低（20.7%），目前 < 12 岁的儿童尚未评估其安全性和有效性，由于其上市时间尚短，需要更多的临床研究进行疗效和安全性评估。

3.2.4 RNA 聚合酶抑制剂

法匹拉韦（Favipiravir）是一种前体药，本身没有抗病毒活性，其进入体内后可快速转化为法匹拉韦核苷三磷酸（M6）形式，M6 通过模拟鸟苷三磷酸（GTP）竞争性抑制病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶，从而抑制病毒基因组复制和转录来发挥抗病毒作用；M6 还可渗入病毒基因，通过诱发致命性的突变发挥抗病毒作用。目前国内获批的适应证为治疗成人新型或复发流感，成人疗程为 5 d，第 1 天，每次 1600mg，2 次 /d；从第 2 天至第 5 天，每次 600mg，2 次 /d，口服给药^[55]。我国有研究者尝试使用法匹拉韦治疗成人 COVID-19 患者，其疗效和安全性尚需进一步验证。其不良反应为血尿酸增加、腹泻、中性粒细胞计数减少等。儿童用法用量尚不明确。不推荐在儿童病毒感染性呼吸道疾病使用。

3.2.5 离子通道 M2 阻滞剂

离子通道 M2 阻滞剂主要包括金刚烷胺（Amantadine）和金刚乙胺（Rimantadine），仅对甲型流感病毒（IAV）有效，但目前监测资料显示 IAV 对其耐药，国内外流感相关指南均不建议使用。常见不良反应为眩晕、失眠及恶心、呕吐等消化道症状，另外，该类药物的治疗量和中毒量接近，对婴幼儿和老年人的肝肾功能和神经系统损伤较重。我国药品监督管理局为了保护儿童用药安全，曾提出药物安全警示和要求：部分可用于治疗普通感冒的小儿复方制剂及中成药，如氨金黄敏颗粒、小儿氨酚烷胺颗粒及小儿复方氨酚烷胺片等因含有金刚烷胺或金刚乙胺成分，需要按照强制性要求修改说明书，在“禁忌”项中增加了“因缺乏新

生儿和1岁以下婴儿安全性和有效性的数据，新生儿和1岁以下婴儿禁用本品”，将“5岁以下儿童应在医师指导下使用”修订为“5岁以下儿童不推荐使用”。因此在临床诊疗过程中需要注意相关复方制剂中是否有该药成分。

3.3 抗DNA病毒药物

3.3.1 核苷类似物

核苷类似物是化学合成的抗病毒药物，其化学结构简单，便于修饰和合成。目前我国批准上市的有更昔洛韦（Ganciclovir）、阿昔洛韦（Acyclovir）、缬更昔洛韦（Valganciclovir）、阿糖腺苷（Adenosine Arabinoside）等。

3.3.1.1 更昔洛韦

更昔洛韦进入细胞磷酸化后竞争性抑制DNA多聚酶，并掺入病毒及宿主细胞DNA中，从而抑制DNA的合成。对CMV、单纯疱疹病毒（HSV）-I型、HSV-II型、水痘-带状疱疹病毒（VZV）具有抑制作用，是目前CMV感染的首选药物。

更昔洛韦治疗CMV性肺炎患儿的用法、用量如下：诱导治疗，每次5mg/kg，每12h 1次，静脉滴注，持续2~3周；维持治疗，每次5mg/kg，1次/d，连续5~7d，总疗程约3~4周。

3.3.1.2 阿昔洛韦

阿昔洛韦进入被疱疹病毒、EB病毒或CMV感染的细胞后，与脱氧核苷竞争病毒胸苷激酶或细胞激酶，从而抑制DNA的合成。临床主要用于治疗HSV感染（包括HSV脑炎）、水痘-带状疱疹、免疫缺陷者水痘，严重水痘并发症，如水痘肺炎。

儿童用法、用量：（1）免疫缺陷者合并水痘或严重水痘并发症，如水痘肺炎，婴儿与12岁以下小儿，按体表面积每次500mg/m²或按体质量每次10mg/kg，3次/d，每8h给药1次，静脉滴注，共7~10d；（2）HSV脑膜炎治疗，婴儿与12岁以下小儿，按体表面积每次500mg/m²或按体质量每次10mg/kg，3次/d，每8h给药1次，静脉滴注，疗程共14~21d；（3）12岁以上按成人量；（4）小儿最高剂量为每8h按体表面积500mg/m²（10mg/kg）。

我国NMPA对阿昔洛韦引发急性肾衰竭和临床不合理用药给出了药物安全警示，儿童应慎用或

在密切监测下使用。常见不良反应为注射部位炎症或静脉炎、皮肤瘙痒或荨麻疹、皮疹、消化道症状、蛋白尿、肾功能异常等。

3.3.1.3 缬更昔洛韦

缬更昔洛韦是更昔洛韦的前体药物，药理作用与更昔洛韦相似。可用于治疗获得性免疫缺陷综合征（AIDS）患儿的CMV性肺炎。缬更昔洛韦具有骨髓抑制、肝毒性、致癌性和生殖系统毒性。主要不良反应有胃肠道反应、粒细胞和血小板减少、中枢系统反应（发热、头痛、失眠等）。由于儿童用药的安全性和有效性不明确，不常规推荐儿童使用本药。在新生儿症状性先天CMV感染中应用缬更昔洛韦，可能有助于改善听力。为了防止低体质量、低体表面积和低血清肌酐水平的儿童过量用药，美国FDA在2010年更新了缬更昔洛韦口服片剂和溶液剂的剂量，批准缬更昔洛韦可用于4个月以上器官移植患儿。

3.3.1.4 阿糖腺苷

阿糖腺苷可用于治疗疱疹病毒感染所致的单纯疱疹性唇炎、龈口炎、脑炎，但儿童用法用量尚不明确。注射用单磷酸阿糖腺苷可引起严重的过敏反应。严重病例报告中过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、发绀等严重过敏反应的病例占该药严重报告数的61.97%。注射用单磷酸阿糖腺苷还可能引起精神障碍和神经系统损害（占11.54%），主要不良反应表现有震颤、四肢麻木、惊厥、意识障碍、幻觉、错乱等；也可能发生血液系统损害（占6.25%），主要表现为骨髓抑制、红细胞减少、白细胞减少、血小板数减少等。

国家药品不良反应病例报告数据库中注射用单磷酸阿糖腺苷的报告数量呈快速增长趋势，严重不良反应报告较多，超适应证用药现象比较突出，14岁以下儿童使用注射用单磷酸阿糖腺苷发生不良反应的报告约占80%。因此我国NMPA曾对阿糖腺苷给予了药物安全警示，目前尚无儿童应用本药物的安全性和有效性的系统研究资料，不推荐在儿童病毒性感染性呼吸道疾病使用。

3.3.1.5 西多福韦（Cidofovir）

西多福韦是一种新的抑制DNA聚合酶的抗病毒药物，尚未在我国上市。该药可用于CMV感染

和 HSV 感染等疾病，针对免疫低下儿童的腺病毒肺炎有个案报道，证实了其对腺病毒的抗病毒活性，但儿童治疗还需要大规模随机对照研究验证其临床疗效和安全性。

不良反应主要为肾毒性，还可导致中性粒细胞减低、眼压减低、发热、头痛、呕吐、贫血等。目前无明确针对病毒感染性呼吸道疾病的用法、用量，尚不推荐在儿童病毒感染性呼吸道疾病使用。

3.3.1.6 其他核苷类似物

伐昔洛韦 (Valaciclovir)、喷昔洛韦 (Penciclovir)、泛昔洛韦 (Famciclovir) 作用机理相似，均对 HSV-I 型和 HSV-II 型、VZV、EB 病毒及 CMV 有抑制作用。可用于治疗 VZV 及 HSV-I 型和 HSV-II 型的感染，不良反应与阿昔洛韦相似。但用于儿童患者的安全性和疗效有待证实，用法用量尚不明确，不推荐在儿童病毒感染性呼吸道疾病中使用。

3.3.2 焦磷酸盐类似物

膦甲酸钠 (Foscarnet Sodium) 为无机焦磷酸盐衍生物，膦甲酸钠不需要被胸腺嘧啶激酶或其他激酶磷酸化，因此在体外对 HSVTK 缺失突变株和 CMVUL97 突变株有活性，耐阿昔洛韦的 HSV 株或耐更昔洛韦的 CMV 株可能会对膦甲酸钠敏感。体外实验表明其可抑制 RSV、HSV-I 型和 HSV-II 型、VZV、EB 病毒、人类疱疹病毒 6 型和 CMV 等。可用于对阿昔洛韦耐药的免疫缺陷者的皮肤黏膜 HSV 感染或带状疱疹病毒感染。不良反应主要为肾毒性，可引起多系统的不良反应，如发热、乏力、恶心、腹泻等。目前尚无儿童相关研究数据，用法用量尚不明确，用药安全性和有效性尚未确立，故儿童用药应仔细评价。

4. 展望

近年来，国内外儿童抗病毒药物研发工作有一定进展，研究较多、进展较快的是几种新型 RSV 感染防治药物，研究结果初步显示新型抗 RSV 药物具有良好的临床应用前景。新型抗 RSV 药物主要包括 2 类：抗体类和融合抑制剂类。目前进

入或完成 II 期临床试验阶段的抗体类药物主要包括 MEDI8897 (MedImmune LLC) 和静注免疫球蛋白 RI-001 (ADMA Biologics)。MEDI8897 是通过修饰 Fc 区延长半衰期的重组 IgG1 κ 单抗，靶向 RSV 的 F 蛋白，其在 I、II 期临床试验结果中显示具有良好的安全性，半衰期增长至 85~117d，作为预防类抗体具有良好的保护效果。融合抑制剂类抗 RSV 小分子药物主要作用于病毒与宿主细胞结合及入侵阶段，通过影响 RSV 融合蛋白 F 的变构，从而阻断病毒进入宿主细胞，用于 RSV 感染的治疗。代表药物为 Ziresovir (AK0529, Ark Biosciences)、GS-5806 (Gilead Sciences) 及 JNJ-53718678 (Johnson&Johnson) 等。AK0529 对于 RSVA 和 B 亚型具有剂量依赖性的强效抗病毒活性，近期完成的国际儿童 RSV 患者 II 期临床研究结果显示，AK0529 具有很强的抗病毒疗效和良好的安全性。

自 1974 年 WHO 实施“扩大免疫计划”以来，疫苗的接种明显降低了儿童的死亡率，接种疫苗依旧是预防儿童病毒感染性疾病的重要策略。目前 Clinical Trial 登记儿童疫苗在研项目共 140 项，其中病毒疫苗 I 期研究 13 项，涉及 RSV 疫苗、COVID-19 疫苗等；涉及 RSV 滴鼻疫苗、埃博拉疫苗和 COVID-19 疫苗等的 II、III 期研究 56 项；涉及 EV71 联合流感疫苗和早产儿疫苗免疫等 IV 期研究 32 项。

2019 年 12 月起发生的全球性 COVID-19 疫情提示，人类与病毒的抗争远远还没有结束。儿童作为易感人群，如何合理、有效进行病毒感染性疾病的预防与治疗，从而保护儿童的生命安全，一直都是医务工作者和科研人员关注的热点问题。在临床工作中，应该严格遵循儿童病毒感染性呼吸道疾病抗病毒治疗合理用药规范，强调应根据患儿疾病实际情况、结合病原学检测等辅助检查结果和抗病毒药物的适应证、用法用量等“合理、规范”地使用抗病毒药物。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：中华实用儿科临床杂志，2020，35(19):1441-1450.)

科普讲堂

手把手教你分清楚抗生素、消炎药

悄悄地，悄悄地，冬天来了，这突如其来的寒流，使得抵抗力弱小的宝宝出现了感冒和发烧。一些心急的家长就会给孩子用上抗生素，美其名曰消炎就好了。其实，抗生素≠消炎药，小编作为一个谣言终结者，今天就来和大家唠唠抗生素和消炎药。

抗生素和消炎药有啥子不同？

抗生素，是指在高稀释度下对一些特异微生物有杀灭或抑制作用的微生物产物，多是天然提取的。其实我们平时用的抗生素，应该称为抗菌药物，不仅包括天然提取还包括人工合成。不过这两个概念搞混也不是啥大原则性问题。消炎药，是指对具有降低炎症反应能力的药物的俗称，主要负责解决“红肿热痛”这些症状，比如脑壳痛、关节炎及痛风等。总而言之，抗生素一定要在有细菌感染的时候使用，炎症症状不一定和细菌感染有关。

如何辨别抗生素和消炎药？

前面说了那么多，都是理论知识，可到底该如何辨别抗生素和消炎药呢？告诉大家最简单的方法一看药名，找关键词。这里，简单举几个“栗子”。

青霉素类抗生素：一般都叫××西林、××青霉素。常见的有阿莫西林、青霉素、苄星青霉素。

头孢类抗生素：这个就简单啦，此类药物均含有“头孢”两字。比如头孢克洛、头孢丙烯。

大环内酯类抗生素：基本都叫××霉素。比如常用的红霉素、罗红霉素、阿奇霉素等。当然也

有例外，像克林霉素和林可霉素就不归属于此类。

四环素类抗生素：基本都叫××环素。比如多西环素、米诺环素，8岁以下儿童不推荐使用。

硝基咪唑类抗生素：名字最后都含有“硝唑”两字。比如甲硝唑、替硝唑、奥硝唑等。

除了上面这些，还有其他类抗生素，比如大佬级别的碳青霉烯类××培南、糖肽类的万古霉素，以及不推荐用于儿童的喹诺酮类××沙星。

消炎药：主要包括两大类，一类是肾上腺皮质激素类，药名中都含有一个“松”字，比如地塞米松、泼尼松；另一类是非甾体抗炎药，这类药物名字没啥规律可循，但大家肯定都很熟悉，比如宝宝退烧常用到的对乙酰氨基酚和布洛芬。

抗生素啥时候能用？

总之，抗生素不随意乱吃是对的，一定要在诊断为细菌感染时使用。医生会根据宝宝的临床症状、体征和检查结果来判断是否存在细菌感染。有的家长会过度担心抗生素的不良反应，不愿意给宝宝吃，虽然说“是药三分毒”，但凡事总要权衡利弊，如果有细菌感染而不愿意使用抗生素的话，轻则病程延长，重则会引发严重感染，危及生命。所以，还是要乖乖听医生的话。

如果你实在还是分不清楚抗生素和消炎药，或者不知道该如何使用抗生素，莫慌，拿起手机，找到河南省儿童医院公众号，点击用药服务就可以在线咨询，每天都会有资深药师搬起小板凳，坐等你前来咨询。

（临床药学 吴光华 供稿）

药物警戒

美国警示阿替利珠单抗联合紫杉醇用于乳腺癌治疗的有效性和潜在安全性问题

美国食品药品监督管理局（FDA）近期发布安全性沟通信息，警示医务人员、肿瘤临床试验研究者以及患者，一项临床试验显示，对于之前没有接受过治疗、且无法手术的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌（mTNBC）患者，阿替利珠单抗（atezolizumab，商品名 Tecentriq 泰圣奇）与紫杉醇联合治疗不能发挥作用。

FDA 尚未批准阿替利珠单抗联合紫杉醇用于乳腺癌治疗，但已批准阿替利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇（商品名 Abraxane）用于肿瘤表达 PD-L1 的成年三阴性乳腺癌患者的治疗。在临床实践中，医务人员不能用紫杉醇代替白蛋白结合型紫杉醇。

此次涉及的临床试验（IMpassion131）是一项在 mTNBC 患者中开展的 III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，试验组为阿替利珠单抗联合紫杉醇，对照组为安慰剂联合紫杉醇。在这项试验中，与安慰剂联合紫杉醇相比，阿替利珠单抗联合

紫杉醇不能显著降低 PD-L1 阳性患者的肿瘤进展和死亡风险。此外，在 PD-L1 阳性人群和总人群中，相较于阿替利珠单抗联合紫杉醇，中期总生存期（overall survival, OS）分析均更有利于紫杉醇联合安慰剂。

FDA 将审查 IMpassion131 的研究结果，并将基于审查结果和任何可能的处方信息更新发布新的沟通信息。FDA 正在评估阿替利珠单抗联合紫杉醇在其它正在开展的乳腺癌临床试验中的使用，并将提出适宜的更改建议。

正在使用阿替利珠单抗联合紫杉醇治疗其它获批适应症的患者，在医务人员的指导下可继续现有治疗。

患者如有疑问或顾虑，可与医生沟通。医务人员和患者均应通过 MedWatch 不良事件报告项目（MedWatch Adverse Event Reporting program），向 FDA 报告与使用这些药品和其他类似药品有关的任何不良事件或副作用。

（文章来源：美国食品药品监督管理局 FDA 网站）

美国 FDA 警示孕 20 周或之后使用非甾体抗炎药的羊水不足风险，建议孕 20 周或之后避免使用该类药物

2020 年 10 月 15 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，警示在孕 20 周或之后使用非甾体抗炎药（NSAIDs）可导致罕见且严重的胎儿

肾脏问题，可能引起宫内羊水不足并出现并发症。NSAIDs 通常用于缓解疼痛和发热，此类药物包括阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸和塞来昔布。

怀孕约 20 周后，胎儿的肾脏会产生大部分羊水，因此肾脏问题会导致羊水不足。羊水为胎儿起到保护作用，帮助胎儿的肺、消化系统和肌肉的发育。虽然这一安全性问题在部分医学领域已经广为人知，但 FDA 仍希望就此进行更广泛的宣传，以教育其他专业领域的医疗人员和孕妇。上述安全性问题影响所有通过处方方式获得的非甾体抗炎药，以及通过非处方药（OTC）方式购买的非甾体抗炎药。

数十年来，NSAIDs 被广泛用于治疗关节炎、痛经、头痛、感冒和流感等各种长、短期疾病引起的疼痛和发热，其作用是阻止体内某些引起炎症的化学物质的产生。NSAIDs 可单独使用，也可以与其他药物联合使用，治疗包括疼痛、感冒、咳嗽、流感和失眠在内的多种疾病。NSAIDs 主要包括阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸、塞来昔布、非诺洛芬、氟比洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、甲氯芬那酸、美洛昔康、奥沙普秦、吡罗昔康等。NSAIDs 的常见副作用包括胃痛、便秘、腹泻、胀气、烧心、恶心、呕吐和头晕。

FDA 回顾了孕期使用 NSAIDs 导致胎儿羊水不足或肾脏问题的相关医学文献和报告给 FDA 的病例数据。截至 2017 年，FDA 的 FAERS 数据库中有 35 例与羊水不足或肾脏问题相关的报告，均为严重报告。这一数字仅为提交给 FDA 的报告，因此可能还存在其他病例。有 2 名患肾衰竭的死亡新生儿，其母亲在怀孕期间服用了 NSAIDs，且均确认存在羊水不足。另有 3 名患肾衰竭的死亡新生儿，其母亲在怀孕期间服用了 NSAIDs，但未确认是否存在羊水不足。低羊水水平最早出现在孕 20 周。有 11 例报告在怀孕期间发现羊水不足，停用 NSAIDs 后羊水量恢复正常。医学文献中发现的病例信息与来自 FAERS 数据库的病例信息类似。文献报告的检测到低羊水水平时的 NSAIDs 用药时间长短不一，从 48 小时到数周不等。在大多数情况下，停用 NSAIDs 后 3 到 6 天内情况可逆。在很多报告中，停用 NSAIDs 后羊水不足情况可好转，而当再次使用 NSAIDs 时，羊水不足也会再次出现。

FDA 警告称，孕 20 周或之后使用 NSAIDs 可

能会导致胎儿肾功能不全，进而导致羊水过少，在某些情况下还会导致新生儿肾损害。平均而言，上述不良后果在使用 NSAIDs 数天到数周后就可以观察到，但用药 48 小时发生羊水过少的报道较少。停用 NSAIDs 后羊水过少的情况通常可逆，但不总是可逆。羊水过少的并发症可能包括胎儿肢体挛缩和肺成熟迟缓。在一些新生儿肾功能受损的上市后报告中，新生儿需要接受侵入性手术，如换血或透析。

监管措施

针对 NSAIDs 的处方药，FDA 要求修改处方信息（prescribing information）的安全性信息，以描述可导致羊水不足的胎儿肾脏问题风险。FDA 建议，对于孕 20 周或之后的孕妇避免使用 NSAIDs，而不是 NSAIDs 现有处方信息中提及的孕 30 周。在约孕 30 周时，NSAIDs 可能会导致胎儿心脏问题。如医务人员认为确有必要在孕 20 到 30 周期间使用 NSAIDs，应将使用限制在最短时间内的最低有效剂量。说明书修改还指出，如 NSAIDs 用药时间超过 48 小时，医务人员应考虑超声监测羊水量。

FDA 同时更新了用于成人的 NSAIDs 非处方药的药品标签（Drug Fact labels）。现有标签已含有避免在孕期后 3 个月使用 NSAIDs 的警告信息，因为此期间使用 NSAIDs 可能会给胎儿带来问题或出现分娩并发症。现有标签也已建议孕妇和哺乳期妇女在使用 NSAIDs 前应咨询医务人员。

对于上述建议有一种例外情况：在医务人员的专业指导下，于孕期任何时间，因某些妊娠相关情况使用低剂量 -81 毫克的非甾体抗炎药阿司匹林。

给孕妇的建议和信息

除非医务人员有特别建议，孕妇在孕 20 周或之后不应使用 NSAIDs，因为这些药物可能会给胎儿带来问题。孕期使用 NSAIDs，特别是在孕 20 周或之后，用药前应与医务人员讨论用药的获益和风险。由于许多 OTC 药品，包括用于治疗疼痛、感冒、流感和失眠的药物，也含有 NSAIDs，因此阅读药品标签以确定是否含 NSAIDs 是非常重要的。

如果不确定某种药是否含 NSAIDs，应咨询药师或医务人员。除 NSAIDs 以外的其他药物，如对乙酰氨基酚，也可以用于治疗怀孕期间的疼痛和发热。咨询药师或医务人员以决定哪种药物适合使用。

给医务人员的建议和信息

FDA 建议医务人员应限制给孕 20 至 30 周的孕妇处方 NSAIDs，避免给孕 30 周后的孕妇处方 NSAIDs。如认为 NSAIDs 治疗是必要的，应将使

用尽可能限制在最短时间和最低有效剂量。正如 NSAIDs 的现有说明书中所描述的那样，避免在孕 30 周及以后使用 NSAIDs，因为这会增加胎儿动脉导管过早闭合的风险。需注意，上述建议不适用于为治疗某些妊娠相关情况所处方方的低剂量 -81 毫克阿司匹林。

如 NSAIDs 治疗超过 48 小时，应考虑超声监测羊水量；如发现羊水过少，应停止使用 NSAIDs 并根据临床实际跟踪孕妇情况。

(美国食品药品监督管理局 FDA 网站)

英国警告 60mg 地舒单抗停用或延迟治疗后的多发性椎体骨折风险

2020 年 8 月 26 日，英国药品和健康产品管理局 (MHRA) 发布信息称，人用药物委员会的药物警戒专家咨询组考虑了欧盟和世界范围内的安全性数据，以及制造商提交的数据，表明骨质疏松症患者停用地舒单抗治疗后，发生多发性椎体骨折的风险增加，并建议患者在未经专家评估的情况下不要停止使用该药。

地舒单抗 60mg 规格 (商品名：普罗力) 用于骨质疏松症和骨流失的治疗。在 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日期间，英国共发放了约 39.6 万支 60mg 地舒单抗预充式注射器，估计这段时间英国的暴露量约为 19.7 万患者年。

自 2015 年至 2020 年 6 月，英国上市后报告了 44 例在停止或延迟使用地舒单抗治疗后发生椎体骨折 (包括多处骨折) 的报告，骨折发生在停止或延迟地舒单抗治疗的 18 个月内，其中一些发生在前 9 个月。

地舒单抗 120mg (商品名：安加维) 也可用于预防成人晚期骨恶性肿瘤的骨骼相关事件，以及用于治疗不可手术切除或手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤 (包括成人和骨骼发育成熟的

青少年)。虽然停止治疗后多发性椎体骨折的风险数据不足以在目前就 120mg 规格发布类似的建议，但风险仍将被持续评估。

对医务人员的建议：

据报道，在停止或延迟地舒单抗 60mg 规格治疗骨质疏松症的 18 个月内，患者发生多发性椎体骨折的风险增加，在英国已有相关病例报告。

有脊椎骨折病史的患者可能是最危险的。

在开始使用地舒单抗治疗之前，应评估患者个体因素和获益 - 风险，特别是对于椎体骨折风险增加的患者，例如那些曾经患有脊椎骨折的患者。未经专家评估，患者不应停止使用地舒单抗。

地舒单抗治疗骨质疏松症的最佳持续时间尚未确定。根据地舒单抗的预期获益和潜在风险，应定期重新评估继续治疗的必要性，尤其是在使用 5 年或更长时间后。

长期使用地舒单抗治疗的风险包括罕见的颌骨骨坏死和非典型的股骨骨折，外耳道骨坏死也与地舒单抗相关。

NICE 快速指南 (2020 年 4 月 30 日) 建议不

要在冠状病毒（COVID-19）大流行期间推迟使用地舒单抗的治疗。

给患者的建议：

有报道称，停止或延迟 60mg 规格地舒单抗治疗后，脊椎多发性骨折的风险增加。

在没有和医生讨论个人的风险因素之前，不要停止地舒单抗的治疗。如果错过了一次处方剂量的地舒单抗，应尽快补注。在此之后，下一次注射将安排在最后一次注射之日起的 6 个月。与医生定期评估骨质疏松症的治疗方法。

（英国 MHRA 网站）

日本警示哌拉西林他唑巴坦的低钾血症的风险

2020 年 10 月 6 日，日本药品和医疗器械管理局（PMDA）经过评估，要求修订哌拉西林他唑巴坦注射剂的说明书以增加低钾血症的风险提示。

哌拉西林他唑巴坦的敏感菌包括葡萄球菌属、链球菌属、肺炎球菌、肠球菌、卡他莫拉菌、大肠埃希菌、柠檬酸杆菌、克雷伯氏菌、肠杆菌、沙雷菌、变形杆菌、普罗维登西亚、流感嗜血杆菌、绿脓杆菌的易感菌株，不动杆菌、消化链球菌、梭状芽孢杆菌（不包括艰难梭状芽孢杆菌）、拟杆菌属和普氏菌。在日本临床用于败血症、深部皮肤感染、糜烂或溃疡继发感染、肺炎、肾盂肾炎、复杂

性膀胱炎、腹膜炎、腹腔脓肿、胆囊炎和胆管炎以及发热性中性粒细胞减少症的治疗。

在日本，已有使用哌拉西林他唑巴坦治疗的患者出现低钾血症的报告。从日本过去的 3 个财政年度至今，共报告了 5 例涉及低钾血症的病例（包括 3 例药品与事件之间可能存在因果关系的病例）。到目前为止尚未有患者死亡的报告。日本厚生劳动省（MHLW）及药品和医疗器械管理局（PMDA）经咨询专家委员会后得出结论认为，有必要修订药品说明书，在“具有临床意义的不良反应”项下增加“低钾血症”。

（日本药品和医疗器械管理局 PMDA 网站）

日本修订阿糖胞苷注射剂说明书

2020 年 10 月 6 日，日本厚生劳动省（MHLW）及药品和医疗器械管理局（PMDA）宣布修订阿糖胞苷注射剂说明书，在说明书“重要注意事项”和“具有临床意义的不良反应”部分中分别增加“阿糖胞苷综合征”用语，在“过量用药”部分中删除该用语。此次修订说明书涉及到阿糖胞苷注射剂 20mg、40mg、60mg、100mg、200mg，不包括 400 mg 和 1g 规格。

研究调查结果和说明书修订背景

在日本已有服用该药的阿糖胞苷综合征的病例报道。MHLW/PMDA 与专家商讨得出结论，有必要对药品说明书进行修订。

前 3 个财政年度日本报告的病例数和死亡人数迄今为止，共报告了 2 例阿糖胞苷综合征病例。（药物与事件之间的因果关系均为可能相关。）

到目前为止还没有死亡病例报告。

阿糖胞苷适应症（日本）

1. 急性白血病（包括红白血病和慢性骨髓性白血病的转化病例）。

2. 消化道肿瘤（胃癌、胰腺癌、肝癌、结肠癌

等）、肺癌、乳腺癌、女性生殖器癌（子宫癌等）等，仅限于与其他抗肿瘤药物（如氟尿嘧啶、丝裂霉素 C、环磷酰胺水合物、甲氨蝶呤、硫酸长春新碱和硫酸长春碱）联合使用的情况。

3. 膀胱癌。

（日本药品和医疗器械管理局 PMDA 网站）

国家药监局关于修订盐酸西替利嗪口服制剂说明书的公告（2020 年第 123 号）

为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对盐酸西替利嗪口服制剂说明书【不良反应】、【禁忌】等项进行修订。现将有关事项公告如下：

一、所有盐酸西替利嗪口服制剂生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照盐酸西替利嗪口服制剂说明书修订要求（见附件），提出修订说明书的补充申请，于 2021 年 2 月 1 日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在补充申请备案后 9 个月内对所有已出厂的药

品说明书及标签予以更换。

盐酸西替利嗪口服制剂生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训，涉及用药安全的内容变更要立即以适当方式通知药品经营和使用单位，指导医师、药师合理用药。

二、临床医师、药师应当仔细阅读盐酸西替利嗪口服制剂说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的效益/风险分析。

三、患者应严格遵医嘱用药，用药前应当仔细阅读说明书。

特此公告。

盐酸西替利嗪口服制剂说明书修订要求

一、【不良反应】项下应包含以下内容：

偶有报告患者有轻微和短暂不良反应。如头痛，头晕，嗜睡，激动不安，口干，腹部不适。在测定精神运动功能的客观试验中，本品的镇静作用和安慰剂相似。罕有报道过敏反应。

与第一代 H1 受体拮抗剂相比，西替利嗪进入中枢神经系统的能力更弱。临床研究表明，使用推荐剂量的西替利嗪有轻微的中枢神经系统不良反

应，包括嗜睡、疲劳、麻木、注意力障碍、头晕和头痛。在某些病例中，也有中枢神经系统兴奋的报告。

尽管西替利嗪是选择性的外周 H1 受体拮抗剂，没有明显的抗胆碱活性，但曾有个别关于排尿障碍、调节紊乱和口干的报告。

个别患者出现肝功能受损现象，并伴有肝酶水平和胆红素水平升高。通常在停药后，肝酶水平和

胆红素水平会恢复正常。

来自 * 临床研究的安全性数据：

下列安全性数据源自 * 临床研究。这项临床研究中，将西替利嗪（3260 例）（按推荐剂量服用，10 毫克 / 日）与安慰剂或其他抗组胺药进行比较，观察到下列发生率至少为 1% 的副作用：嗜睡（9.63%）、头痛（7.42%）、头晕（1.10%）、咽炎（1.29%）、口干（2.09%）、恶心（1.07%）、腹痛（0.98%）、疲劳（1.63%）。

在针对儿童（6 个月至 12 岁）的安慰剂对照的 * 临床研究中观察到西替利嗪（1656 例）有下列不良反应：嗜睡（1.8%）、鼻炎（1.4%）、腹泻（1.0%）、疲劳（1.0%）。

来自 * 上市后研究的安全性数据（PMS）：

除了临床试验期间报告列出的不良反应，还有以下 * 上市后报告的不良反应。

根据 MedDRA 系统器官分类并按基于上市后报告估算的频率描述不良事件：

频率定义如下：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100 - <1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000 - <1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000 - <1/1,000$ ）；十分罕见（ $<1/10,000$ ）；不详（从现有数据中无法估算）。

- 心脏症状：罕见：心动过速

- 血液及淋巴症状：十分罕见：血小板减少

- 神经系统症状：偶见：感觉异常；罕见：惊厥；十分罕见：味觉障碍，运动障碍，肌张力障碍，晕厥，震颤；不详：耳聋，遗忘，记忆障碍

- 眼部症状：十分罕见：视力调节障碍，视力模糊，眼球旋动；不详：血管炎

- 耳及迷路症状：不详：眩晕

- 胃肠症状：偶见：腹泻

- 肾脏及泌尿系统症状：十分罕见：排尿困难，遗尿；不详：尿潴留

- 皮肤及皮下组织症状：偶见：瘙痒症，皮疹；罕见：荨麻疹；十分罕见：血管神经性水肿，固定性药疹

- 全身症状以及用药部位症状：偶见：无力，不适；罕见：水肿

- 免疫系统症状：罕见：超敏反应；十分罕见：过敏性休克

- 肝胆症状：罕见：肝功能异常（转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -GT 和胆红素升高）

- 新陈代谢和营养失调：不详：食欲增加

- 精神症状：偶见：激越；罕见：攻击性，意识错乱，抑郁，幻觉，失眠；十分罕见：抽动；不详：自杀观念

- 实验室检查：罕见：体重增加

二、【禁忌】项下应包含以下内容：

1. 对本品成份、羟嗪或任何其他哌嗪衍生物过敏者禁用。

2. 严重肾功能损害（肌酐清除率低于 10mL/min）患者禁用。

三、【注意事项】项下应包含以下内容：

1. 癫痫患者以及有惊厥风险的患者应慎用。

2. 因西替利嗪有可能增加尿潴留的风险，有尿潴留易感因素（例如脊髓损害、前列腺肥大）的患者慎用。

3. 抗组胺药物会降低皮肤过敏测试结果的灵敏度，所以接受这类测试前应停药 3 天。

（注：1. 盐酸西替利嗪口服制剂包括盐酸西替利嗪片、盐酸西替利嗪滴剂、盐酸西替利嗪胶囊、盐酸西替利嗪口服溶液、盐酸西替利嗪口腔崩解片、盐酸西替利嗪糖浆、盐酸西替利嗪分散片；2. 说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并修订；3. 根据产品情况，属于原研产品的可将建议中“*”号删除；其他产品，可将“*”替换为“原研产品”。）

（文章来源：国家药品监督管理局）