

- performed under propofol combined with remifentanyl anesthesia [J]. Chin J Anesthesiol(中华麻醉学杂志), 2013, 33(8): 951-954.
- [4] SHEN D L, HU S F, ZHANG Y L. Comparison of dexmedetomidine and etomidate in providing conscious sedation for awake craniotomy on cerebral functional area [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(8): 890-895.
- [5] TIAN J, WANG Z Y, YU Y H. Effect of dexmedetomidine on intraoperative wake-up test during cerebral functional area operation performed under combined intravenous propofol-remifentanyl anesthesia [J]. Chin J Anesthesiol(中华麻醉学杂志), 2012, 32(10): 1243-1245.
- [6] MA W Q, ZHANG C H, YANG Y L. Median effective target effect-site concentration of sufentanil when intraoperative wake-up test was successful in patients undergoing scoliosis surgery [J]. Chin J Anesthesiol(中华麻醉学杂志), 2013, 33(1): 46-48.
- [7] MA W Q, ZHANG C H, LI Z G, et al. Effect of intraoperative wake-up test on postoperative delirium in patients undergoing scoliosis surgery under analgesia with sufentanil [J]. Chin J Anesthesiol(中华麻醉学杂志), 2011, 31(5): 560-562.
- [8] CHEN X Z, WANG B G, KANG X R, et al. Propofol combined with sufentanil or remifentanyl for intraoperative awakening during operation on cerebral cortical functional area [J]. Chin J Anesthesiol(中华麻醉学杂志), 2006, 26(9): 813-817.
- [9] KASUYA Y, GOVINDA R, RAUCH S, et al. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol [J]. Anesth Analg, 2009, 109(6): 1811-1815.
- [10] ZHANG C, XU L, MA Y Q, et al. Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial [J]. Chin Med J, 2011, 124 (22): 3664-3669.
- [11] SEOL T K, HAN M K, LEE H J, et al. Bispectral index and their relation with consciousness of the patients who receive desflurane or sevoflurane anesthesia during wake-up test for spinal surgery for correction [J]. Korean J Anesthesiol 2012, 62(1): 13-18.
- 收稿日期: 2014-08-04

1 例人感染 H7N9 禽流感的药学监护

章晔¹, 方洁^{2*} (1. 浙江中医药大学附属第二医院药剂科, 杭州 310005; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

摘要: 目的 探讨对 H7N9 流感病毒可能有效的治疗方案以及药学监护思路。方法 对临床药师参与的 1 例人感染 H7N9 禽流感的药物治疗全过程进行药学监护, 并总结分析。结果 临床药师对患者的抗病毒、抗细菌和抗炎治疗过程开展药学监护, 并对期间出现的肝功能损害进行分析和探讨。结论 神经氨酸酶抑制剂可能有效, 静注人免疫球蛋白的作用不可忽视, 糖皮质激素的使用仍有争议。临床药师必须培养临床思维能力, 药学监护以药物治疗为首要出发点, 密切关注用药细节, 警惕药物不良反应。

关键词: H7N9 流感病毒; 神经氨酸酶抑制剂; 静注人免疫球蛋白; 药物性肝损伤

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0362-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.025

Pharmaceutical Care to an H7N9 Influenza Patient

ZHANG Ye¹, FANG Jie^{2*} (1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China; 2. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the effective therapeutic regimen of H7N9 influenza and the train of thought of pharmaceutical care. **METHODS** Clinical pharmacist implement the whole pharmaceutical care to an H7N9 influenza patient, and analyze and summarize. **RESULTS** Clinical pharmacist provided pharmaceutical care to the patient through anti-viral, anti-bacteria and anti-inflammatory treatment. Analysis and discussion the liver function injury during the treatment. **CONCLUSION** Neuraminidase inhibitors (NAI) may be effective, and immunoglobulin (IVIG) can not be ignored, and the use of glucocorticoid is still controversial. Clinical pharmacists must cultivate the clinical thinking ability. Pharmaceutical care must take the curative effect as the primary starting point. Clinical pharmacists must pay close attention to the medication details and adverse drug reaction.

KEY WORDS: H7N9 influenza virus; neuraminidase inhibitor (NAI); intravenous immunoglobulin (IVIG); drug-induced liver injury

作者简介: 章晔, 女, 主管药师 Tel: (0571)85267213 E-mail: zhangye97@126.com
(021)64370045-664405 E-mail: 13916730218@139.com

*通信作者: 方洁, 女, 硕士, 主管药师 Tel:

人感染 H7N9 禽流感是由 H7N9 亚型禽流感病毒引起的急性呼吸道传染病,经呼吸道传播,也可通过密切接触感染的禽类分泌物或排泄物,或直接接触病毒感染。潜伏期一般为 7 d,一般表现为流感样症状,重症患者病情发展迅速,多在 5~7 d 出现重症肺炎,体温大多持续在 39.0℃ 以上,呼吸困难,可伴有咯血痰;可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症、感染性休克,甚至多器官功能障碍,部分患者可有纵隔气肿、胸腔积液等^[1]。人感染 H7N9 禽流感首先在中国出现,此前无相关的治疗经验,无确切疗效的治疗药物,且 H7N9 存在随时变异的可能,故须在临床密切观察。H7N9 禽流感的治疗面临困难和挑战,对患者的药学监护显得尤为重要。临床药师通过对 1 例 H7N9 病毒感染患者的全程药学监护,探讨可能有效的抗病毒治疗方案以及临床监护思路。

1 病史摘要

患者男性,54 岁,主诉“全身酸痛伴发热咳嗽 7 d,加重伴呼吸困难 4 d”。患者于 2013 年 3 月 30 日接触禽类,4 月 3 日出现全身不适,4 月 5 日开始发热,最高温度 39.3℃,伴咳嗽,痰较少,夜间有呼吸急促。4 月 9 日收住外院。4 月 10 日出现呼吸困难,白细胞(WBC) $4.77 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞(NE)82.5%;合并低氧血症;胸片较 4 月 9 日明显进展;查 H7N9 病毒(+);在鼻导管和面罩 $10 L \cdot min^{-1}$ 吸氧情况下,低氧血症持续加重,予 BiPAP 无创通气 SpO_2 仅 90% 左右。4 月 12 日气管插管,接呼吸机机械通气。4 月 14 日为进一步治疗转入上海交通大学医学院附属瑞金医院 RICU。入 RICU 时 WBC $4.61 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,NE 87.9%;谷丙转氨酶(ALT)48 $IU \cdot L^{-1}$,谷草转氨酶(AST)79 $IU \cdot L^{-1}$, γ -谷氨酰转移酶(γ -GT)72 $IU \cdot L^{-1}$;前白蛋白(PA)90 $mg \cdot L^{-1}$,白蛋白(ALB)25 $g \cdot L^{-1}$;心肌酶明显增高。入院诊断:①重症肺炎(人感染 H7N9 禽流感病毒);②急性呼吸衰竭(I 型);③成人呼吸窘迫综合征(ARDS)。既往对青霉素、海鲜过敏,有长期酗酒史。

2 治疗经过

患者入院前的治疗药物:①抗病毒:奥司他韦 300 $mg \cdot d^{-1}$ (4 月 9~14 日)、静注人免疫球蛋白 10 $g \cdot d^{-1}$ (4 月 11~13 日);②抗炎:甲泼尼龙 160 $mg \cdot d^{-1}$ (4 月 9~13 日)、乌司他丁 $3 \times 10^5 IU$;③抗细菌:美罗培南 2 $g \cdot d^{-1}$ (4 月 9~13 日)。

患者入 RICU 后体温为 38.5℃,APACHE II 评分(急性生理和慢性健康评分)27 分,给予帕拉米韦 0.6 $g qd$ 联合静注人免疫球蛋白 10 g 抗病毒,美罗培南 0.5 $g q6h$ 预防继发细菌感染,甲泼尼龙 120 $mg \cdot d^{-1}$ 联合乌司他丁 $3 \times 10^5 IU q12h$ 抗炎治疗。之后呼吸机参数下调,甲泼尼龙减量为 80 $mg \cdot d^{-1}$ 。经治疗体温恢复正常,由于缺乏病原学相关依据,将美罗培南降阶梯为头孢噻肟 2 $g q8h$,并且停用静注人免疫球蛋白和乌司他丁。此后患者一般情况较前好转,甲泼尼龙继续减量至 40 $mg \cdot d^{-1}$ 。4 月 20 日 H7N9 病毒(+);ALT 207 $IU \cdot L^{-1}$,AST 114 $IU \cdot L^{-1}$, γ -GT 148 $IU \cdot L^{-1}$,将帕拉米韦改为奥司他韦 75 mg 鼻饲 bid。4 月 22 日体温升高至 38.6℃,WBC $14.85 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,NE 94.2%,CRP 20 $mg \cdot L^{-1}$,PCT 0.31 $ng \cdot mL^{-1}$,头孢噻肟升级为美罗培南 0.5 $g q6h$ 联合万古霉素 1.0 $g q12h$ 。应用后血象恢复正常,但体温和炎症指标较前升高,H7N9 病毒检测仍为(+),临床药师建议重新静脉给予人免疫球蛋白 20 $g \cdot d^{-1}$,临床医生采纳,并将奥司他韦加倍剂量 300 $mg \cdot d^{-1}$ 。因胸片无新发渗出,甲泼尼龙减量至 20 $mg \cdot d^{-1}$ 。4 月 27 日患者会阴部、前胸及背部出现大片红色湿疹,甲泼尼龙增量为 60 $mg \cdot d^{-1}$,停用万古霉素,查 H7N9 病毒(-)。5 月 3 日回报 H7N9 病毒第 2 次(-),皮疹消退,无明显发热,遂停用奥司他韦,静注人免疫球蛋白减量为 10 $g \cdot d^{-1}$,美罗培南降阶梯为头孢吡肟 2.0 $g q12h$,甲泼尼龙改为 40 $mg \cdot d^{-1}$ 。患者病情趋于稳定,继续观察。

3 分析与讨论

3.1 抗病毒治疗

流感病毒表面存在 2 种糖蛋白,即血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA),具有抗原性。HA 与宿主细胞表面的神经氨酸残基结合后,病毒便入侵细胞,并在细胞内复制,生成新的含有神经氨酸残基的子代病毒。NA 切断神经氨酸残基,使病毒从宿主细胞表面释放,在呼吸道内扩散,并抑制子代病毒的自我聚集^[2]。因此,HA 和 NA 对于流感病毒的侵入和传播具有非常重要的作用。

3.1.1 NA 抑制剂 帕拉米韦为新型小分子环戊烷类流感病毒 NA 抑制剂,对高致病性流感病毒 A、B 型均有抑制作用,是 NA 抑制剂中退热时间最快的药物。虽然临床证明帕拉米韦对 HxNx 的病毒都有效,但对于 H7N9 病毒的资料有限,具体疗

效有待观察。成人用量为 300~600 mg, 静脉滴注, 1 次·d⁻¹^[1]。临床研究显示, 帕拉米韦的耐受性好, 单剂量、多剂量甚至 800 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 仍易于耐受^[3]。FDA 收到 344 例应用帕拉米韦发生不良事件的报告, 最常报道的严重不良事件为死亡(15%)、H1N1 流感(8%)、呼吸衰竭(8%)、急性肾功能衰竭(7%)和急性呼吸窘迫综合征(7%), 另外还包括如低血压(6%)、谵妄(3%)、肝功能异常(2%)、皮疹(2%)等; 但大多数为接受机械通气(41%)或肾脏替代治疗(19%)等危重患者, 有相关并发症的发生风险; 流感的严重程度、合并疾病、合并用药也均能干扰帕拉米韦的安全性评价; 因此, 除皮疹外, 尚缺乏完备的临床和实验室评估报告^[4]。其他不良反应有恶心、呕吐、腹泻、腹痛、头痛、头晕、失眠、咳嗽、鼻塞、咽痛等^[5]。

奥司他韦是强效的高选择性流感病毒 NA 抑制剂。口服生物利用度为 5%, 转化为奥司他韦羧酸盐的绝对生物利用度为 80%, $t_{1/2}$ 7~9 h, 对 A、B 型流感病毒均有效。虽实验室显示 H7N9 病毒对于奥司他韦敏感, 但其耐药性需高度重视。2008 年季节性流感株 99.6% 已经获得耐药变异, 而 2007~2008 年流感期仅为 12%; 日本 50 名 H3N2 流感儿童中有 18% 存在耐药变异; 低于治疗量则可能导致 H5N1 病毒株耐药^[8]。奥司他韦的耐受性良好, 截止 2012 年 1 月 10 日, WHO ADR 数据库中, 排名前 5 的 ADR 分别为胃肠系统损害(30.55%)、神经紊乱(16.84%)、中枢及外周神经系统损害(11.19%)、全身性损害(10.40%)以及皮肤及其附件损害(8.14%)。主要不良反应有呕吐、恶心、腹泻、头晕、头痛、腹痛和幻觉^[9]。

帕拉米韦的化学结构不同于奥司他韦, 是带有胍基基团和亲脂性侧链的环戊烷衍生物, 作用于流感病毒 NA 分子的多个活性位点, 强烈抑制 NA 活性^[5]。Malaisree 等^[15]用分子动力学研究了帕拉米韦和奥司他韦嵌入 NA 亚型的催化位点, 证明帕拉米韦的键联自由能明显低于奥司他韦, 导致两药与 NA 催化位点的差异, 显示帕拉米韦较奥司他韦更不易产生抗药性且耐受性较好。Govorkova 等^[6]对比了帕拉米韦和奥司他韦抗 H5N1 和 H9N2 病毒作用, 发现帕拉米韦对 NA 半数抑制浓度(IC₅₀)为 0.9~4.3 nmol·L⁻¹, 远低于奥司他韦的 1.9~69.2 nmol·L⁻¹。研究表明, 15 d 的治疗中, 帕拉米韦治疗小鼠的存活率为 70%~80%, 而奥司他韦的

存活率为 70%, 对照组则为 36%^[7]。此外, 奥司他韦是口服制剂, 需在胃肠道吸收, 经肝脏或/和肠壁酯酶转化为活性代谢产物(奥司他韦羧酸盐), 而帕拉米韦采用静脉注射给药, 无吸收过程, 不受胃肠道功能影响, 起效迅速。

3.1.2 静注人免疫球蛋白 静注人免疫球蛋白简称静丙, 是采用健康人血浆或血清分离、纯化, 并经灭活、去除病毒等步骤加工制备而成, 含有广谱抗病毒、细菌或其他病原体的 IgG 抗体, 具有免疫替代和免疫调节的双重作用。IgG 是数量最多的病毒中和抗体, 约占血液中 Ig 总量的 70%~75%, 在体内维持时间长, 更易扩散到血管外的组织间隙。IgG 抗体在肺保护中占主导地位^[10]。此外, IgG 含有抗 HA 抗体, 能干扰流感病毒的复制, 中和释放的子代病毒。对于重症感染, 日剂量为 200~300 mg·kg⁻¹。应用时注意控制滴速, 开始 1 mL·min⁻¹(约 20 滴·min⁻¹), 15 min 后若无不良反应, 可逐渐加快, 最快不得超过 3 mL·min⁻¹(约 60 滴·min⁻¹)。

3.1.3 对肝功能损害的分析 患者入院时肝酶基本正常, 4 月 19 日起突然出现肝酶进行性升高, 肝功能指标见表 1。

表 1 肝功能指标

Tab. 1 Indexs of liver function

时间	ALT/ IU·L ⁻¹	AST/ IU·L ⁻¹	ALP/ IU·L ⁻¹	γ-GT/ IU·L ⁻¹	TB/ μmol·L ⁻¹	DB/ μmol·L ⁻¹
4.14	48	79	47	72	15.2	5.1
4.15	42	52	41	61	7.3	3.4
4.16	41	56	41	56	14.3	2.8
4.17	50	48	38	57	13.9	2.7
4.18	58	44	40	60	19.2	3.5
4.19	159	170	52	106	21.7	5.0
4.20	207	114	63	148	25.8	5.9
4.21	204	99	73	178	24.5	5.4
4.22	165	46	77	179	23.5	5.2
4.23	118	33	68	155	20.3	5.2
4.24	82	27	63	130	27.1	5.4
4.25	57	19	10	95	17.7	2.8
4.26	44	17	48	75	19.4	4.2
4.27	36	14	50	68	18.2	2.4
4.28	32	13	51	65	13.5	1.3
4.29	29	14	51	62	16.8	0.0
4.30	23	12	49	51	11.2	0.5
5.1	23	13	50	49	17.9	1.0
5.2	22	13	53	44	14.2	1.0
5.3	20	15	49	42	15.3	0.5

临床医生与临床药师共同讨论,分析患者肝功能损害可能的原因:①病毒感染:可能导致 ALT、AST 升高^[1],但患者经抗病毒治疗,体温恢复正常,呼吸机参数下调,基本情况较前好转,APACHE II 评分 25 分,因此病毒感染可能不为首位考虑的因素;②心功能不全:ALP 和 γ -GT 较转氨酶更敏感^[11],但患者心肌酶较入院时明显下降,且 ALP 正常,故可能不是主要的原因;③酒精性肝损伤:患者有长期酗酒史,但入院后的肝功能情况趋于稳定并好转,住院期间不可能接触酒精,且酒精性肝损伤的特点是引起 AST 显著升高,AST/ALT>2,患者均不符合,因此酒精导致肝功能损害的可能性很小;④相对排除以上三者,仅剩 1 种可能,即药物性肝损伤,其可导致 ALT ≥ 2 ULN(正常值上限)^[12],因此可能性最大。

药物性肝损伤定义为 ALT 或 CB ≥ 2 ULN;或 AST、ALP、TB 同时升高,且其中至少有 1 项 ≥ 2 ULN。可有 3 种类型:①肝细胞型:ALT ≥ 2 ULN;或 R(ALT/ULN 与 ALP/ULN 比值) ≥ 5 ;②胆汁淤积型:ALP ≥ 2 ULN;或 R ≤ 2 ;③混合型:ALT 和 ALP 同时升高,其中 ALT ≥ 2 ULN, R=2~5。首剂用药至发生肝损伤一般在 5~90 d 内,停药后一般迅速恢复^[12]。从患者肝酶升高的情况来看,考虑可能以肝细胞型为主,伴有胆汁淤积的因素。

发生肝功能损害时,患者药物使用情况为帕拉米韦 5 d、头孢噻肟 3 d、甲泼尼龙 11 d。临床药师通过查阅文献资料,帕拉米韦肝功能损害发生率为 2%,头孢噻肟在大剂量时肝功能损害发生率约为 3%~5%,甲泼尼龙肝功能损害未在文献报道中发现。头孢噻肟的最大剂量为 12 g $\cdot$ d⁻¹,患者应用 6 g 的日剂量,并非大剂量,且发生时间与常规不符。综上所述,考虑肝功能损害可能由帕拉米韦导致。于 4 月 20 日停用帕拉米韦,改为奥司他韦,给予解毒类的还原性谷胱甘肽、保护肝细胞的甘草酸二铵和利胆类的熊去氧胆酸护肝处理。

停用帕拉米韦后,患者肝功能立即恢复,证明了帕拉米韦引起的药物性肝损伤可能性大。但是同为 NA 抑制剂的奥司他韦也可能导致肝功能异常,这可能提示,如果继续应用帕拉米韦,并配合强有力的保肝治疗,不排除患者的肝功能水平也有恢复正常的可能性。

3.1.4 治疗方案 患者的抗病毒总疗程为 25 d;

转阴时间为 19 d。总结抗病毒治疗全过程,有确切疗效的药物和方案尚不明确,仅能从治疗中积累经验。首先,帕拉米韦可能有效,因患者应用后病情好转。其次,因患者出现肝损改为奥司他韦 150 mg $\cdot$ d⁻¹后,病情变化,APACHE II 评分增至 28 分,将奥司他韦加量至 300 mg $\cdot$ d⁻¹,且临床医生采纳临床药师的建议,估算患者体质量,联合静丙 20 g,4 d 后转阴;可能提示常规剂量的奥司他韦对抗 H7N9 可能不足,可能需要较大剂量应用于临床。第三,临床研究显示^[13],推荐的开始抗病毒治疗时间为出现症状后 3 d 内,患者则为 6 d,抗病毒药物是否能发挥作用,需要怀疑;且患者存在 ARDS,气管插管,呼吸机辅助通气,低蛋白血症,营养状况低下,属于重症感染,肠鸣音减弱,胃肠功能下降,可能影响奥司他韦的吸收;如在这种情况下,静丙可能发挥了至关重要的作用。第四,临床研究发现^[13],疾病发作至转阴的时间间隔中位数为 11 d,开始抗病毒治疗至转阴的时间间隔中位数为 6 d,患者转阴的时间较长,临床药师与临床医生存在同样疑问,如果帕拉米韦疗程适当延长,或初始连续使用静丙,亦或是入院时即给予静丙 20 g,患者转阴的时间能否缩短,很难得出结论,但可能可以获得启发。

3.2 抗细菌治疗 病毒入侵后,削弱了机体对细菌的抵抗力,防御功能降低,因此控制继发感染极为重要。

患者 4 月 22 日体温反跳,临床医生分析导致发热的原因,需考虑感染性和非感染性的因素。患者不存在肿瘤、免疫系统疾病等非感染性的原因,考虑发热由感染导致。患者血象和炎症指标较前明显增高,故首先考虑细菌感染。此时应用呼吸机无创通气和深静脉置管已有 10 d,行 PICCO 置管已有 6 d,因此不能排除呼吸机相关性和导管相关性感染的可能性。呼吸机相关性感染常见病原菌包括需氧 G⁻杆菌,如铜绿假单胞菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、不动杆菌, G⁺球菌,如金葡菌,特别是 MRSA,也可能存在多重耐药菌。而葡萄球菌是导管相关性感染最常见的病原菌,且存在高耐药性,对于危重患者或免疫功能低下的患者,也需注意覆盖 G⁻杆菌。综合评估,拔除深静脉和 PICCO 置管,并将抗感染药物升级为美罗培南联合万古霉素。

此后患者会阴部、背部出现大片红色湿疹，临床医生一方面考虑病毒感染后导致机体的免疫变态反应，另一方面不能排除为药疹。临床药师分析在用药物有奥司他韦、静丙、美罗培南、万古霉素和甲泼尼龙，患者为过敏体质，且伴有病毒感染后的超敏反应，对在用药物均有过敏的可能。临床医生认为此时 G⁺菌感染的依据不足，故选择停用万古霉素。

3.3 抗炎治疗

全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是机体对各种严重损伤，包括感染、创伤、烧伤、缺氧和再灌注等引起的全身反应。机体受到严重打击后引起免疫系统的应激反应，包括多种炎性介质大量释放，导致抗炎反应与致炎反应系统失衡，若过度的炎症反应发展或恶化，可致急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、多器官障碍综合征等。患者的抗炎治疗以甲泼尼龙为主。

对 H7N9 病毒感染的患者是否需要使用糖皮质激素目前尚无定论。WHO 关于 H1N1 感染治疗指南建议重症患者不主张常规使用激素治疗。研究表明，对 H1N1 甲型流感患者早期使用糖皮质激素并不改善预后，而且增加了二重感染的风险。但临床发现，ADRS 患者在使用机械通气高 PEEP、肺复张、限制性液体复苏、利尿、积极治疗原发疾病等措施后，低氧血症仍难以纠正，应及时使用糖皮质激素，在氧合改善后及时减量甚至停药^[14]。患者应用甲泼尼龙是根据生命体征情况逐渐调整剂量，从 160 mg·d⁻¹ 减量至 40 mg·d⁻¹，病情平稳。

4 结语

对于 H7N9 病毒感染，应尽早开始抗病毒治疗，同时注意控制继发感染。临床药师参与此例人感染 H7N9 禽流感的治疗过程，对治疗药物进行全面药学监护。临床药师必须培养临床思维能力，善于思考，药学监护以药物疗效为首要出发点，密切关注用药细节，警惕不良反应，认真分析和总结，为今后的临床治疗积累宝贵经验。

REFERENCES

- [1] 国家卫生和计划生育委员会办公厅. 关于印发《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2013 年第 2 版)》的通知 [EB/OL]. (2013-04-10)[2013-09-15]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3585/201304/826ca1fb686f41ab9e8938ecd46a70.shtml>.
- [2] 张隽. 神经氨酸酶抑制剂研究进展[J]. 国外医学呼吸系统分册, 2002, 22(6): 318-320.
- [3] SIDWELL R W, SMEE D F. Peramivir(BCX-1812.RWJ-270201): potential new therapy for influenza [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2002, 11(6): 859-869.
- [4] ALFRED S S, CHRISTOPHER J, WENDY C, et al. Emergency use authorization for intravenous peramivir: evaluation of safety in the treatment of hospitalized patients infected with 2009 H1N1 influenza a virus [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(1): 1-7.
- [5] GU J F. An introduction to research advances in novel anti-influenza virus neuraminidase inhibitor [J]. World Notes Antibiotics(国外医药抗生素分册), 2013, 34(3): 97-105.
- [6] GOVORKOVA E A, LENEVA I A, GOLOUBEVA O G, et al. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(10): 2723-2732.
- [7] GU Y N, LIN D H. Research progress on peramivir as a novel anti-influenza virus neuraminidase inhibitor [J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2009, 30(4): 273-276.
- [8] ZHANG L, WEI S J. Research progress on oseltamivir-one of influenza neuraminidase inhibitors [J]. Int Med Health Guid(国际医药卫生导报), 2011, 17(22): 2718-2723.
- [9] 李晓玲, 王育琴, 王雅葳, 等. 奥司他韦安全性再聚焦——药理学视角[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(1): 4-7.
- [10] RENEGAR K B, SMALL PA J R, BOYKINS LG, et al. Role of IgA versus IgG in the Control of Influenza Viral Infection in the Murine Respiratory Tract [J]. J Immunol, 2004, 173(3): 1978-1986.
- [11] 刘林华, 李炜, 孙水林. 心功能不全患者肝脏酶学临床观察 [J]. 实用临床医学, 2009, 10(1): 25-26.
- [12] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)(2007)[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(11): 765-767.
- [13] GAO H N, LU H Z, CAO B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza a (H7N9) virus infection [J]. N Engl J Med, 2013, 368(24): 2277-2285.
- [14] HUANG S G, ZHOU X. Respiratory and Critical Care Medicine(呼吸危重病医学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 362-365.
- [15] MALAISREE M, RUNGROTMONGKOL T, DECHA P, et al. Understanding of known drug-target interactions in the catalytic pocket of neuraminidase subtype N1 [J]. Proteins, 2008, 71(4): 1908.

收稿日期: 2014-07-25