

磷酸奥司他韦联合干扰素对甲型 H1N1 流感患者的临床疗效及免疫功能的影响

高湘旻, 朱凌云, 童宁, 张建峰

南京中医药大学附属南京医院, 江苏 南京 210003

摘要: **目的** 分析磷酸奥司他韦联合干扰素对甲型 H1N1 流感患者的临床疗效及患者免疫功能的影响。 **方法** 纳入南京中医药大学附属南京医院 2017 年 2 月—2019 年 2 月收治的 100 例甲型 H1N1 流感患者, 分组方法以“随机数字表法”为主, 分对照组(采纳干扰素治疗, 50 例)、研究组(采纳磷酸奥司他韦+干扰素治疗, 50 例), 两组均治疗 7 d, 对比两组临床疗效、临床症状持续时间、免疫功能指标、不良反应。 **结果** 研究组临床总有效率(96.00%)高于对照组(72.00%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 10.714, P < 0.01$)。研究组扁桃体红肿、咳嗽、发热、鼻塞症状持续时间比对照组短, 研究组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺免疫功能指标明显比对照组高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。研究组(4.00%)与对照组(6.00%)不良反应发生率差异无统计学意义($P = 0.50$)。 **结论** 磷酸奥司他韦联合干扰素可有效减轻甲型 H1N1 流感患者临床症状, 提高免疫功能, 且不良反应较少, 效果明显。

关键词: 甲型 H1N1 流感; 磷酸奥司他韦; 干扰素; 临床疗效; 免疫功能

中图分类号: R511.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2021)03-0355-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.03.028

流感全称是“流行性感”，是指由流感病毒引发的一种急性呼吸道传染病，根据核蛋白抗原可将该病分为甲型、乙型、丙型三种，以前者最为常见^[1]。甲型流感是指患者感染甲型流感病毒所致的一种流行性感，以 H1N1 型最为常见，具有感染性强、感染范围广以及传播速度快等特点，具体表现为肌肉酸痛无力、畏寒、发热，同时伴有腹泻、呕吐、腹胀、腹痛、食欲减退等症状，对患者生命安全威胁极大^[2]。干扰素是目前临床治疗甲型流感的常用药，可暂时缓解患者发热等症状，但患者免疫功能无明显提高，整体治疗效果一般。磷酸奥司他韦是目前临床治疗流感的常用药，属于选择性神经氨酸酶抑制剂，可有效抑制流感病毒。鉴于此，本文纳入南京中医药大学附属南京医院 2017 年 2 月—2019 年 2 月收治的 100 例甲型 H1N1 流感患者，随机分为干扰素治疗组和磷酸奥司他韦联合干扰素治疗组，探讨磷酸奥司他韦联合干扰素对甲型 H1N1 流感患者的有效性及患者免疫功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 此项研究从 2017 年 2 月—2019 年 2 月，纳入该时间段内本院收治的 100 例甲型 H1N1 流感患者，分组方法以“随机数字表法”为主，分对照组(50 例)、研究组(50 例)。此项研究经医院伦理委员会批准。

作者简介: 高湘旻(1975-), 男, 本科, 主管药师, 主要从事临床药物研究工作。

纳入标准: ①均符合《中国流感疫苗预防接种技术指南》^[3]中对“甲型 H1N1 流感”的诊断标准; 均经病毒血清学检查、血常规、肺部 X 线诊断。②可正常交流、沟通。③患者、家属均签署此次研究知情同意书。排除标准: ①未开展研究前接受过抗流感治疗者。②肾、肝功能不健全者。③存在严重认知、听语、心理障碍者。④中途从此次研究退出者。⑤哺乳期、妊娠期女性。⑥合并恶性肿瘤者。⑦合并心力衰竭、呼吸衰竭者。

1.2 方法 所有研究对象入院之后均接受纠正酸碱平衡、止咳、抗感染、退热等常规治疗。对照组: 予以 10 μg 重组人干扰素 a1b(国药准字 S10960058; 生产企业: 北京三元基因药业股份有限公司; 规格: 10 μg×10 支), 溶于生理盐水 2~4 ml 中, 雾化吸入, 每日 1 次, 每次 15 min, 连续治疗 7 d。研究组: 重组人干扰素 a1b 的用法用量与对照组一致, 予以磷酸奥司他韦(国药准字 H20065415; 生产企业: 宜昌东阳光长江药业股份有限公司; 规格: 75 mg×10 片), 口服, 每次 75 mg, 每日 2 次, 连续治疗 7 d。

1.3 观察指标与判定标准 对比两组临床疗效、临床症状消失时间、免疫功能指标、不良反应。(1)临床疗效判定标准遵循《流行性感抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识》^[4]: ①肌肉酸痛无力、畏寒、发热等症状消失, 体温复常, 判定为“显效”。②肌肉酸痛无力等、畏寒、发热症状明显减轻, 体温接近正常, 判定为“有效”。③肌肉酸痛无力、畏寒、发热等症状以及

体温无改善,部分患者病情甚加重,判定为“无效”。(2)临床症状消失时间:包括扁桃体红肿、咳嗽、发热、鼻塞症状消失时间。(3)免疫功能指标:治疗前后,抽取所有研究对象 5 ml 空腹静脉血,以 3 000 r/min 速率离心处理 10 min,采用全自动免疫生化分析仪(型号:VITROS 5600;生产企业:东莞市毅万光源有限公司)检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺,试剂均由上海慧颖生物科技有限公司提供。(4)不良反应:统计恶心呕吐、皮疹乏力、腹痛腹泻发生率(%)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理,计量资料采用均数±标准($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验;计数资料采用例数(%)表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般情况 研究组和对照组性别、年龄、体重、病程一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),两组具有可比性,见表 1。

表 3 两组免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CD3 ⁺ (%) | | | | CD4 ⁺ (%) | | | | CD8 ⁺ (%) | | | | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%) | | | |
|--------------------|----------------------|------------|------------|------------|----------------------|------------|------------|------------|----------------------|------------|------------|------------|--|-----------|------------|------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| 研究组(<i>n</i> =50) | 37.26±3.05 | 50.62±5.14 | 15.806 | <0.01 | 30.18±0.52 | 38.62±3.62 | 16.319 | <0.01 | 24.26±1.02 | 35.62±3.62 | 21.358 | <0.01 | 1.05±0.25 | 1.58±0.62 | 5.606 | <0.01 |
| 对照组(<i>n</i> =50) | 37.28±3.04 | 45.26±3.84 | 11.521 | <0.01 | 30.26±0.66 | 32.62±2.04 | 7.783 | <0.01 | 24.28±1.01 | 28.62±2.05 | 13.429 | <0.01 | 1.04±0.26 | 1.32±0.41 | 4.078 | <0.01 |
| <i>t</i> 值 | 0.033 | 5.907 | - | - | 0.673 | 10.210 | - | - | 0.099 | 11.898 | - | - | 0.196 | 2.473 | - | - |
| <i>P</i> 值 | 0.974 | <0.01 | - | - | 0.502 | <0.01 | - | - | 0.922 | <0.01 | - | - | 0.845 | 0.015 | - | - |

2.4 两组临床症状持续时间比较 扁桃体红肿、咳嗽、发热、鼻塞症状持续时间研究组较对照组短,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组临床症状消失时间比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 扁桃体红肿(d) | 咳嗽(d) | 发热(d) | 鼻塞(d) |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 研究组(<i>n</i> =50) | 4.25±0.52 | 6.05±0.62 | 1.84±0.11 | 3.06±0.25 |
| 对照组(<i>n</i> =50) | 5.92±0.74 | 7.95±0.84 | 3.06±0.25 | 5.62±0.74 |
| <i>t</i> 值 | 13.056 | 12.868 | 31.585 | 23.185 |
| <i>P</i> 值 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

2.5 对比两组不良反应发生率 研究组 1 例恶心呕吐、1 例皮疹乏力,共计 2 例,占 4.00%(2/50);对照组 1 例恶心呕吐、1 例皮疹乏力、1 例腹痛腹泻,共计 3 例,占 6.00%(3/50),两组对比差异无统计学意义(*Fisher* 确切概率法; $P = 0.05$)。

3 讨论

近年来,我国甲型 H1N1 流感的发病率显著增高,给家庭以及社会带来了沉重负担^[5]。流感具有较强的

表 1 两组一般情况比较

| 组别 | 性别(<i>n</i> ,%) | | 平均年龄 (岁) | 平均病程 (d) | 平均体重 (kg) |
|--------------------|------------------|-----------|------------------|------------------|------------------|
| | 男 | 女 | | | |
| 研究组(<i>n</i> =50) | 27(54.00) | 23(46.00) | 35.25±5.14 | 6.52±2.04 | 53.52±5.04 |
| 对照组(<i>n</i> =50) | 26(52.00) | 24(48.00) | 35.37±5.11 | 6.58±2.01 | 53.67±5.01 |
| 统计值 | $\chi^2 = 0.040$ | | <i>t</i> = 0.117 | <i>t</i> = 0.148 | <i>t</i> = 0.149 |
| <i>P</i> 值 | 0.841 | | 0.907 | 0.883 | 0.882 |

2.2 两组临床疗效比较 研究组临床总有效率为 96.00%,对照组临床总有效率为 72.00%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 10.714, P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组临床疗效比较(*n*,%)

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 研究组(<i>n</i> =50) | 20(40.00) | 28(56.00) | 2(4.00) | 48(96.00) |
| 对照组(<i>n</i> =50) | 16(32.00) | 20(40.00) | 14(28.00) | 36(72.00) |

2.3 两组免疫功能指标 组间对比:两组治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺免疫功能指标差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后研究组较对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。组内对比:两组治疗后免疫功能指标均比治疗前高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

传染性、变异性,传播途径广泛,可发生于各个年龄段的人群,发病之后极易导致大范围、区域性流行,甲型 H1N1 流感极易发生抗原变异,相对于乙型流感,甲型 H1N1 流感的传染性更强^[6-7]。据调查显示:甲型 H1N1 流感 2009 年在我国大面积流行,具有较高的发病率^[8]。学龄前儿童是甲型流感的高发人群,据调查显示:我国学龄前儿童甲型 H1N1 流感发病率高达 40%^[9]。甲型 H1N1 流感患者临床症状包括咳嗽、咽痛、发热等,部分患者会出现头痛、流涕、鼻塞等症状,有极少数患者会出现腹泻、全身酸痛、乏力等症状,咽喉部充血是主要临床体征,如果治疗不及时或者方法不当,极易引发肺炎、支气管炎、喉炎、中耳炎、鼻窦炎等并发症,病情严重的患者,甚至会发生呼吸衰竭、多器官功能衰竭,增加患者病死率,使患者生理及心理均遭受沉重的痛苦。

临床有研究表明:对甲型 H1N1 流感患者及早使用神经氨酸酶抑制剂,可有效缓解发热、呼吸困难等症状,缩短患者治疗时间,防止疾病进一步扩散,改善患者预后,因此在临床常规干扰素治疗的基础上联用神经氨酸

酶抑制剂,成为目前临床治疗甲型 H1N1 流感病毒的研究方向^[10]。磷酸奥司他韦是食品药品监督管理局批准的首个“神经氨酸酶抑制剂”,具有较高的选择性,可与流感病毒神经氨酸酶活性位点竞争性的结合,对病毒在宿主细胞的释放具有一定的干扰作用,促使感染细胞表面聚集大量的流感颗粒,发挥良好的抗病毒功效,防止甲型 H1N1 流感病毒扩散^[11-12],用药之后,患者扁桃体红肿、咳嗽、发热、鼻塞等症状明显减轻,体温及早恢复正常,防止疾病加重^[13]。

本研究结果显示:研究组临床总有效率(96.00%)高于对照组(72.00%),扁桃体红肿、咳嗽、发热、鼻塞症状持续时间较对照组短。磷酸奥司他韦耐药性很低,一般在0.5%~1.0%,即便是患者长期用药,也不易出现耐药性,因此在抗病毒治疗中具有显著成效。目前临床主要磷酸奥司他韦使用的时间是在流感病毒出现 24~48 h 内,即便是超出 48 h,磷酸奥司他韦仍旧可发挥良好的抗病毒效果,药效稳定、持久,可促进患者临床症状及早消退^[14]。

临床有研究显示:及早使用磷酸奥司他韦,可有效降低患者呼吸道抗感以及抗菌药物使用率,另外磷酸奥司他韦不会给机体造成明显的毒副反应,安全性较高^[15]。

故本研究示:两组不良反应发生率差异无统计学意义,提示磷酸奥司他韦联合干扰素的安全性较高。磷酸奥司他韦联合干扰素具有协同作用,可显著提高患者免疫功能,提高机体 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,增强甲型 H1N1 流感患者机体抗病毒能力^[16],一定程度上降低疾病复发率,改善机体新陈代谢,维持机体生理功能平衡,防止疾病进展,改善患者生存质量及预后,与单纯干扰素比较,具有明显优势。

本研究结果显示:研究组治疗后免疫功能指标较对照组高,差异有统计学意义。提示磷酸奥司他韦联合干扰素可有效增强甲型 H1N1 流感病毒患者免疫功能,提高机体抵抗力。

因此,甲型 H1N1 流感病毒患者采纳磷酸奥司他韦*干扰素治疗,可有效改善患者免疫功能,促进发热、浑身酸痛等症状消退,短期内有效减轻患者不适感,且不良反应发生率较低,安全可靠,患者耐受性良好,值得临床借鉴。

参考文献

- [1] 刘红,徐瑞芳.磷酸奥司他韦联合抗病毒口服液治疗甲型 H1N1 流感的临床观察[J].中国中医急症,2017,26(8):1474-1476.
- [2] 杨柳柳,刘小虹,冯立志,等.岗藿抗感汤治疗流感临床疗效观察及其对 RIG-I、Th1/Th2 影响[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(10):83-86.
- [3] 冯录召,彭质斌,王大燕,等.中国流感疫苗预防接种技术指南(2018—2019)[J].中华流行病学杂志,2018,39(11):1413.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会,中华医学会儿科学分会.流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J].浙江医学,2016,14(2):124-130.
- [5] 刘琨,钱素云,高恒妙,等.儿童甲型 H1N1 流感八例死亡病例临床特征及死因分析[J].中国小儿急救医学,2019,26(1):32-36.
- [6] 杜广亮.喜炎平联合磷酸奥司他韦治疗小儿流行性感冒的疗效观察[J].山西医药杂志,2018,47(10):67-69.
- [7] Huang H, Wang J, Li Q, et al. Transplacental transfer of oseltamivir phosphate and its metabolite oseltamivir carboxylate using the *ex vivo* human placenta perfusion model in Chinese Hans population [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(11):1288-1292.
- [8] 张步有,贺金娥,王微,等.磷酸奥司他韦联合小儿豉翘清热颗粒治疗儿童流行性感冒的临床疗效观察[J].宁夏医科大学学报,2018,40(12):1441-1443.
- [9] 杨立新.磷酸奥司他韦颗粒联合小儿氨酚黄那敏颗粒治疗小儿季节性流感的效果[J].中国医药导报,2016,13(15):120-123.
- [10] Kamal MA, Smith PF, Chaiyakunapruk N, et al. Interdisciplinary pharmacometrics linking oseltamivir pharmacology, influenza epidemiology, and health economics to inform antiviral use in pandemics[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(7):1580.
- [11] 胡海宗,熊浪,杨三春,等.磷酸奥司他韦胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病合并流感样症状患者的疗效观察[J].国际呼吸杂志,2018,38(19):1449-1452.
- [12] 王丽君,孙娜,刘慧,等.磷酸奥司他韦治疗儿童甲型 H1N1 流感的有效性和安全性分析[J].药物不良反应杂志,2017,19(3):178.
- [13] 郑旭新,俞月梅,廖金枚,等.磷酸奥司他韦联合蓝芩口服液治疗儿童流感的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2019,28(14):80-83.
- [14] 董孝云,张璋,朱宏瑞,等.磷酸奥司他韦联合炎琥宁对儿童流感病毒感染患儿免疫功能及预后的影响分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(11):2603-2606.
- [15] 李洪超,管欣,田磊,等.疏风解毒胶囊和磷酸奥司他韦胶囊治疗成人流感样症状的药物经济学评价[J].中国新药杂志,2017,26(1):14-21.
- [16] 李冬娥,周瑞,徐家丽.磷酸奥司他韦颗粒治疗流感样患儿疗效观察[J].中华全科医学,2018,16(3):349-351.

收稿日期:2019-12-28