中图分类号：R95；R978.7　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)11－0122－07
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.11.026

奥司他韦致未成年患者药品不良反应文献分析

马　晓，张剡莹，张　宝，李　悦△

（贵州省贵阳市妇幼保健院·贵州省贵阳市儿童医院，贵州 贵阳　550003）

摘要：目的　促进奥司他韦在未成年患者中的合理使用。**方法**　采用计算机检索Ingenta Connect、PubMed、Ebsco Medline、Elsevier、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中收录的奥司他韦致未成年患者药品不良反应(ADR)的案例报道，检索时限为1999年10月至2023年11月，提取患者的基本信息、给药途径、用药原因、发生时间、累及系统/器官、临床表现、处理及转归、ADR分类、ADR关联度等内容，分析奥司他韦致未成年患者ADR的规律及特点。**结果**　共纳入文献29篇，涉及患者37例。37例(100.00%)患者均口服给药，有明确用药指征23例(62.16%)，预防性用药3例(8.11%)；青春期前(＜10岁)患者ADR的发生率较高(26例，70.27%)；ADR多发生在用药后5 d内(33例，89.19%)；累及系统/器官主要为神经系统(12例，32.43%)，消化系统(11例，29.73%)，皮肤及其附件(6例，16.22%)；临床表现主要为谵妄、失眠、烦躁、情绪低落或激越、自杀倾向、呕吐、腹泻、胃肠道出血、皮疹等严重ADR 15例(40.54%)，一般ADR 22例(59.46%)；经停药和(或)对症处理(33例，89.19%)，不予任何处理(4例，10.81%)后，ADR症状均好转或消失；ADR关联性评价为肯定、很可能、可能有关的分别有2例、29例、6例。**结论**　奥司他韦致未成年患者ADR总体可耐受，但仍需加强用药监护，保障其用药安全。

关键词：奥司他韦；未成年患者；药品不良反应；文献分析

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Oseltamivir in Minor Patients

MA Xiao, ZHANG Yanying, ZHANG Bao, LI Yue

(Guizhou Guiyang Maternal and Child Health Hospital · Guizhou Guiyang Children's Hospital, Guiyang, Guizhou, China　550003)

Abstract: Objective　To promote the rational use of oseltamivir in minor patients. **Methods**　The case reports of adverse drug reactions (ADRs) induced by oseltamivir in minor patients in the Ingenta Connect, PubMed, Ebsco Medline, Elsevier, Web of Science, CNKI, Wanfang, and VIP databases were searched from October 1999 to November 2023. The patients' basic information, routes of administration, reasons for medication, occurrence time, involved systems / organs, clinical manifestations, treatment and outcomes, ADR types, ADR correlation were extracted, and the regularity and characteristics of ADR induced by oseltamivir in minor patients were analyzed. **Results**　A total of 29 articles were identified, including 37 patients, and all patients received oral administration. Among them, twenty－three cases met the indications for oseltamivir treatment (62.16%), and three cases were for prevention (8.11%). The incidence of ADR was higher in prepubertal (＜10 years old) patients (26 cases, 70.27%). ADR mostly occurred within 5 d after medication (33 cases, 89.19%). The main systems / organs involved were the nervous system (12 cases, 32.43%), digestive system (11 cases, 29.73%), and skin and its appendages (six cases, 16.22%). Among all the cases, 15 cases (40.54%) were severe ADRs and 22 cases (59.46%) were general ADRs, and the main clinical manifestations of adverse reactions were delirium, insomnia, irritability, low mood or agitation, suicidal tendencies, vomiting, diarrhea, gastrointestinal bleeding, rash, and so on. After discontinuation of medication and / or symptomatic treatment (33 cases, 89.19%) and no treatment (four cases, 10.81%), the ADR symptoms improved or disappeared. The ADR association evaluation results showed two cases were positive,

第一作者：马晓，女，硕士研究生，主管药师，研究方向为医院药事管理学与临床药学，(电子信箱)742267028@qq.com。

△**通信作者：**李悦，女，硕士研究生，主任药师，研究方向为医院药事管理学与临床药学，(电子信箱)948703579@qq.com。

直肠癌临床效果及安全性观察[J]. 临床军医杂志，2023，51(9)：945－948.

[11] 陈璐璐，张利苹，李静文，等. 程序性死亡受体1抑制剂联合呋喹替尼后线治疗转移性结直肠癌的临床疗效和安全性研究[J]. 中国全科医学，2023，26(18)：2262－2267.

[12] 陈静静，钱佩佩，曹　凯，等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事，2020，34(8)：988－992.

[13] PATSOUKIS N, WANG Q, STRAUSS L, et al. Revisiting the PD－1 pathway[J]. Sci Adv, 2020, 6(38). eabd2712.

[14] ZHANG L, GENG Z, HAO B, et al. Tislelizumab: A Modified Anti－tumor Programmed Death Receptor 1 Antibody[J]. Cancer Control, 2022, 29: 10732748221111296.

[15] BRAHMER JR, LACCHETTI C, SCHNEIDER BJ, et al. Management of Immune－Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714－1768.

[16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2023版)[M]. 北京：人民卫生出版社，2023：26－30.

(收稿日期：2024－03－01；修回日期：2025－03－24)

twenty - nine cases were likely, and six cases were possibly related. **Conclusion** The ADRs induced by oseltamivir in minor patients are generally tolerable, but medication monitoring still needs to be strengthened to ensure the medication safety of minor patients.

Key words: oseltamivir; minor patients; adverse drug reactions; literature analysis

流感病毒的治疗和预防药物包括奥司他韦、扎那米韦、中药抗病毒颗粒等。其中，奥司他韦作为一种神经氨酸酶抑制剂，可通过抑制成熟的流感病毒脱离宿主细胞，进而抑制流感病毒在体内复制传播来缓解流感症状，并能缩短流感病程，减轻并发症[1-2]。被广泛用于防治甲型和乙型流感病毒感染，是防治流感的一线药物[3]。随着奥司他韦在临床的广泛应用，呕吐、腹泻、精神异常、肝功能损伤、Stevens - Johnson综合征等药品不良反应（ADR）被相继报道[4]。未成年人的器官尚未发育成熟，药物与机体的相互作用与成人存在差异，ADR的发生、发展规律有其特殊性。基于此，本研究中通过分析奥司他韦致未成年患者ADR的案例报道，探讨其发生规律、特点及防治措施，为奥司他韦在未成年患者中的合理使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索方法：以“奥司他韦”“特敏福”“达菲”“可威”“不良反应”等为中文检索词，以“Oseltamivir”“Tamiflu”“Adverse drug reactions”等为英文检索词，采用自由词联合主题词的方式检索Ingenta Connect、PubMed、Ebsco Medline、Elsevier、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库中收录的奥司他韦致未成年患者ADR的案例报道，检索时限为1999年10月至2023年11月。

纳入标准：文献类型为原始病例报道，患者病例信息基本完整；年龄＜18岁；奥司他韦与ADR发生的因果关系和时间关系明确，关联性评价结果为“可能”及以上的文献。

排除标准：无法获取全文；会议论文汇编及二次分析文献；重复报道；年龄≥18岁；病例描述不清及无法明确奥司他韦与ADR的因果关系。

1.2 方法

逐篇阅读文献，根据纳入与排除标准进行文献筛选，提取符合纳入标准文献中患者的基本信息（年龄、性别）、给药途径、用药原因、用法用量、联合用药、ADR发生时间、累及系统/器官、临床表现、处理及转归、ADR分类等信息，将相关信息导入Microsoft Excel 2017软件进行分类和统计，分析奥司他韦致未成年患者ADR的规律及特点。依据《药品不良反应报告和监测管理办法》对ADR进行分类[5]。依据诺氏（Naranjo's）药物不良反应评估量表[6]评价ADR的关联性，关联程度由高到低依次划分为“肯定”“很可能”“可能”“可疑”4个等级。量表得分越高，因果联系等级越高，表明该药的使用与该ADR间的因果关系越强。总分≥9分，表明该药的使用与该ADR的因果关系为肯定有关，即有客观证据及定量检测数据证实；总分为5～8分，为很可能有关，即有客观证据或定量检测结果支持；总分为1～4分，为可能有关，即属既不能被充分证实，又不能被完全否定；总分≤0分，为可疑，即属偶然或基本无关联。

2 结果

2.1 文献检索

共检索到奥司他韦致ADR的相关文献86篇，最终纳入中文文献16篇、外文文献13篇。文献筛选流程见图1。

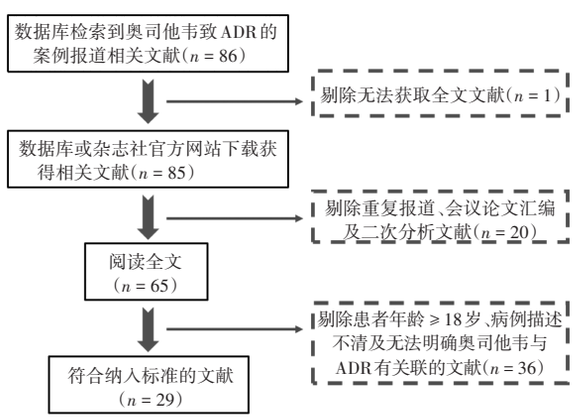


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

2.2 ADR的发生规律与特点

性别与年龄分布：29篇文献涉及患者37例，其中，男20例（54.05%），女10例（27.03%），性别未明确7例（18.92%）；年龄14 d至17岁，婴幼儿期（＜3岁）10例（27.03%），学龄前期（3～＜6岁）9例（24.32%），学龄期（6～＜10岁）7例（18.92%），青春期（10～＜18岁）11例（29.73%）。详见表1。

表1 患者性别与年龄分布（n = 37）

Tab. 1 Distribution of patients' gender and age (n = 37)

年龄分期	年龄	男（例）	女（例）	未明确（例）	合计（例）	构成比（%）
婴幼儿期	＜3岁	3	1	6	10	27.03
学龄前期	3～＜6岁	8	0	1	9	24.32
学龄前	6～＜10岁	2	5	0	7	18.92
青春期	10～＜18岁	7	4	0	11	29.73
合计		20	10	7	37	100.00

给药途径、用药原因与联合用药情况：37例患者奥司他韦的给药途径均为口服。23例（62.16%）流感病毒检测结果呈阳性，具有明确的奥司他韦用药指征；11例（29.73%）因表现出流感样症状，疑似流感病毒感染而服用奥司他韦；3例（8.11%）患儿（＜1岁）为预防流感给予奥司他韦，超出药品说明书适应证。20例（54.05%）单用奥司他韦，17例（45.95%）联用其他药物，包括布洛芬、对乙酰氨基酚、阿奇霉素、美罗培南、头孢呋辛、布地奈德、连花清瘟颗粒等。详见表2。

ADR的发生时间：37例患者中，ADR最早发生于服

表2 37例奥司他韦致未成年患者ADR案例报道的相关信息

Tab. 2 Information of 37 cases of ADRs induced by oseltamivir in minor patients

病例	报道国家	发表年份	用药原因	ADR发生时间	累及系统/器官	ADR种类	临床表现	联合用药	ADR分类	处理及转归	关联性评价
1[7]	中国	2020年	乙型流感	2 d	神经系统	精神异常	吞咽时耳痛，情绪激动易哭，谵妄	阿奇霉素、布洛芬	一般	停用奥司他韦，3 d后耳痛等症状逐渐好转，未再发生谵妄	很可能
2[8]	中国	2020年	疑似流感	6.5 h	神经系统	精神异常	夜间谵语，持续情绪低落，悲伤欲哭	无	一般	停用奥司他韦，1 d后精神异常症状消失	很可能
3[9]	中国	2020年	疑似流感	5 h	神经系统	精神异常	反复幻觉，谵妄，胡言乱语	布洛芬	一般	停用奥司他韦，精神异常症状未再出现	很可能
4[10]	中国	2020年	疑似流感	1 d	神经系统	精神异常	睡眠障碍，大吵大闹，持续2 d	无	一般	停用奥司他韦，换用小儿柴桂退热颗粒，未再出现异常行为	很可能
5[11]	黎巴嫩	2020年	甲型流感	2 d	神经系统	精神异常	大声抱怨，害怕独处，异常紧张，夜间躁动加剧	对乙酰氨基酚	一般	停用奥司他韦，予氯硝西泮治疗，2 d后恢复正常	很可能
6[12]	韩国	2021年	甲型流感	9 d	神经系统	躁狂症	情绪激越，言语增多，思想奔逸，幻听，睡眠障碍，自杀倾向	人乳头状瘤病毒疫苗Garolasil	严重	停用奥司他韦，予丙戊酸、利培酮和氯硝西泮治疗，12 d后恢复正常	可能
7[13]	中国	2019年	流感合并咽炎	10 h	神经系统	躁狂症	惊醒，紧闭双眼，握拳，大叫，无法控制，再次给药出现相同症状	福尔可定、对乙酰氨基酚	一般	停用奥司他韦，2 d内未再出现躁狂症状	很可能
8[14]	中国	2018年	疑似流感	5 h	神经系统	不自主抖动	头部和右上肢不自主抖动，再次服药后再次出现	小儿氨酚黄那敏颗粒	一般、新的	停用奥司他韦，2 d内未再出现不自主抖动症状	很可能
9[15]	中国	2019年	疑似流感性肺炎	2 d	神经系统	精神异常	烦躁，失眠，易哭闹	头孢呋辛、美罗培南、布地奈德	一般	停用奥司他韦，未再出现精神异常症状	很可能
10[15]	中国	2019年	甲型流感	1 d	神经系统	精神异常	烦躁，易哭闹，入睡困难	美罗培南、抗病毒颗粒	一般	停用奥司他韦，未再出现精神异常症状	很可能
11[16]	韩国	2010年	甲型流感	3 d	神经系统	精神异常	难以入睡，情绪低落，食欲不振，精力无法集中，强烈的自杀意念	无	严重	停用奥司他韦，对症治疗3个月后精神异常症状消失	很可能
12[17]	日本	2008年	疑似流感	8 h	神经系统	精神异常	面部表情僵硬，无动性缄默，有自杀意念	无	严重	停用奥司他韦，1 d后精神异常症状消失	很可能
13[18]	中国	2021年	甲型流感	15 min	消化系统	顽固性呃逆	急促吸气后，声门突然关闭，发出声音。呃逆持续时间＞48 h	无	一般、新的	停用奥司他韦，予巴氯芬片治疗，2 d后呃逆消失	肯定
14[19]	中国	2020年	甲型流感	1 d	消化系统	消化道出血	呕吐，呕吐物呈淡红色，含血性物质	无	严重	停用奥司他韦，予酚磺乙胺、奥美拉唑等对症治疗，2 d后好转	可能
15[15]	中国	2019年	甲型流感	0.5 h	消化系统	呕吐	呕吐，再次给药后再次呕吐	连花清瘟颗粒	一般	停用奥司他韦，症状好转	很可能
16[15]	中国	2019年	乙型流感	5 min	消化系统	呕吐	呕吐，次日再次给药后未呕吐	头孢呋辛、布洛芬、布地奈德、特布他林	一般	继续按计划使用奥司他韦，呕吐症状未再出现	可能
17[20]	中国	2018年	甲型流感	12 h	消化系统	消化道出血、肝功能损伤	呕血，疲劳，皮肤和巩膜微发黄	无	严重	停用奥司他韦，予复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽等治疗，12 d后好转	可能
18[21]	韩国	2016年	甲型流感	1 d	消化系统	出血性结肠炎	腹痛，腹泻，便血	无	严重	停用奥司他韦，1周后症状消失	很可能
19[22]	美国	2011年	预防流感	2 d	消化系统	腹泻	无血性稀便	无	一般	未处理，2 d后丘疹自行消失	很可能
20[22]	美国	2011年	预防流感	5 d	消化系统	呕吐	胆汁性呕吐，呕吐物呈黄绿色	无	一般	未处理，未再次出现呕吐症状	很可能
21[22]	美国	2011年	甲型流感	5 d	消化系统	肝功能损伤	氨基转移酶升高	无	一般	停用奥司他韦，14 d后好转	很可能
22[22]	美国	2011年	甲型流感	5 d	消化系统	肝功能损伤	氨基转移酶升高	无	一般	停用奥司他韦，5 d后好转	很可能
23[23]	美国	2010年	甲型流感	1 d	消化系统	呕血	恶心，呕吐，呕血，眼周瘀点	布洛芬	严重	停用奥司他韦，予晶体液、质子泵抑制剂等治疗，1 d后好转	很可能
24[24]	中国	2020年	疑似流感	2 d 15 h	皮肤及其附件	巨大荨麻疹	双手发红肿胀，十指弯曲不能，手掌及个别手指出现水肿现象	阿奇霉素	一般	停药奥司他韦，予氨溴特罗、布地奈德对症治疗，2 d后好转	很可能

续表2 37例奥司他韦致ADR案例报道的相关信息

Continued Tab. 2 Information of 37 cases of ADRs induced by oseltamivir in minor patients

病例	报道国家	发表年份	用药原因	ADR发生时间	累及系统/器官	ADR种类	临床表现	联合用药	ADR分类	处理及转归	关联性评价
25[25]	中国	2020年	甲型流感	2 d	皮肤及其附件	Stevens-Johnson综合征	表皮脱落,伴渗液;咽部充血;眼睑红肿有脓,鼻周、躯干、腹股沟可见水疱疹;肛周红肿糜烂,有淡黄色渗液	无	严重	停用奥司他韦,予红霉素眼膏、康复新液、糠酸莫米松乳膏对症治疗,1周后症状减轻,3周后康复	肯定
26[26]	中国	2019年	疑似流感	1 d	皮肤及其附件	Stevens-Johnson综合征	皮疹迅速向面部、身体、手臂和腿部扩散,口腔溃疡、黏膜充血和杨梅红舌,背部大斑的大疱和表皮剥脱	布洛芬	严重	停用奥司他韦,予免疫球蛋白静脉注射及甲泼尼龙、妥布霉素滴眼液等对症治疗,20 d后好转	很可能
27[22]	美国	2011年	甲型流感	5 d	皮肤及消化系统	皮疹、肝功能损伤	四肢红斑性皮疹,丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶升高	无	一般	停用奥司他韦,予苯海拉明,5 d后恢复正常	很可能
28[22]	美国	2011年	预防流感	7 d	皮肤及其附件	皮疹	面部红色丘疹	无	一般	未处理,2 d后丘疹自行消失	很可能
29[27]	英国	2010年	疑似流感	6 d	皮肤及其附件	Stevens-Johnson综合征	四肢和躯干红斑,口腔溃疡,面部肿胀和视力模糊	对乙酰氨基酚	严重	停用奥司他韦,予美图醇滴眼液等对症治疗,几周后好转	很可能
30[28]	阿根廷	2010年	甲型流感	12 d	皮肤及其附件	中毒性表皮坏死松解症	体表皮肤脱皮,水疱,唇炎,结膜分泌物	无	严重	停用奥司他韦,予丙种球蛋白静脉注射,3 d后好转	很可能
31[29]	中国	2021年	疑似流感	3 d	视觉系统	结膜炎	双眼结膜红肿,大量流泪及有少许黄色眼屎	无	一般	停用奥司他韦,予氯苯那敏,1 d后结膜炎症状消失	很可能
32[30]	美国	2021年	甲型流感	12 h	视觉系统	视网膜病变	双眼视力丧失	布洛芬、阿莫西林克拉维酸钾	严重、新的	停用奥司他韦,10周后视力恢复90%	很可能
33[31]	中国	2021年	疑似流感	2 h	呼吸和视觉系统	严重鼻窦炎和结膜炎	咳嗽,左耳针扎样疼痛,双眼分泌异物,眼睑充血,鼻腔流大量黄绿色浓涕伴血丝	小儿氨酚黄那敏颗粒、头孢克肟、蒲地蓝消炎口服液	严重	停用奥司他韦,予吸入用布地奈德混悬液和吸入用复方异丙托溴铵溶液雾化对症治疗后缓解	很可能
34[32]	意大利	2018年	甲型流感	1 d	心血管系统	心动过缓	心率从约150次/分降至约60次/分	无	一般	停用奥司他韦,心率恢复至正常水平	可能
35[33]	中国	2020年	甲型流感	2 d	血液系统	白细胞下降	白细胞计数持续下降	布洛芬、阿莫西林克拉维酸钾	一般、新的	停用奥司他韦,予利可君片口服,4 d后恢复正常	可能
36[34]	中国	2021年	甲型流感	4 d	泌尿系统	血尿	出现肉眼血尿,呈暗红色,全程尿色一致	无	严重、新的	停用奥司他韦,6 d后血尿症状明显缓解,2周后恢复正常	很可能
37[35]	中国	2022年	甲型流感	15 min	全身性反应	过敏性休克	全身皮肤黏膜发红、伴风团样皮疹、瘙痒,四肢末梢冰凉,面色苍白,呼吸急促,口唇、四肢明显发绀,神志昏睡,偶有肢体抖动	无	严重	予建立静脉通道、心电监护、面罩吸氧、盐酸肾上腺素、地塞米松、盐酸异丙嗪、0.9%氯化钠注射对症治疗,26 min后好转	很可能

用奥司他韦后5 min,最晚发生于用药后12 d;33例(89.19%)患者的ADR发生在1个疗程(5 d)内,仅4例(10.81%)患者的ADR发生于1个疗程结束后。详见表2。

ADR累及系统/器官与临床表现:奥司他韦致ADR累及神经系统、消化系统、皮肤及其附件、视觉系统、泌尿系统、血液系统、心血管系统和全身性反应,其中神经系统(12例,32.43%),消化系统(11例,29.73%),皮肤及其附件(6例,16.22%)的占比较高。神经系统损害的主要ADR为躁狂症、精神异常等精神障碍,临床表现为情绪不稳(激越或低落)、烦躁不安、语无伦次、难以入睡、幻觉、自杀倾向等;消化系统损害的主要ADR为肝功能损伤、消化道出血、剧烈的胃肠道反应,临床表现为肝功能异常、呕血、呕吐、腹痛、腹泻、顽固性呃逆;皮肤及其附件损害的主要ADR为不同程度的皮疹,其中Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症最严重,临床表现为表皮脱落伴渗液、咽部充血、眼睑红肿有脓、肛周红肿糜烂等。详见表2。

ADR分类:37例患者中,一般ADR 22例(59.46%),严重ADR 15例(40.54%),其中新的ADR 5例(13.51%)。严重精神障碍3例,占全部神经系统ADR的25.00%,均为青春期患者;严重消化道损害4例,占全部消化系统ADR的36.36%;严重皮肤及其附件损害4例,占全部皮肤及其附件ADR的66.67%。

ADR的处理及转归:ADR发生后,33例(89.19%)停用奥司他韦和(或)对症处理,4例(10.81%)ADR严重程度为一般的未予任何处理,结果37例均好转。停用奥司他韦1 d至3个月,ADR症状好转或消失,且多在

2 d内好转或消失。详见表2。

ADR关联性评价：根据Naranjo's药物不良反应评估量表[6]评估奥司他韦与ADR的关联性，所有患者均在服用奥司他韦后出现ADR，具有明确的因果和时间关系，关联性评价至少为“可能”。进一步的关联性分析结果显示，37例ADR中，肯定有关的2例，很可能有关的29例，可能有关的6例。详见表2。

3 讨论

3.1 ADR的发生规律与特点

未成年患者尤其是10岁以下患者的身体器官发育尚未成熟，未成年人体内药物与机体的相互作用与成人存在差异，机体产生的ADR有其特殊性。

从性别分布看，男性患者占比较高，但并不足以说明该药的ADR具有男性倾向性。从年龄分布看，各年龄组均有ADR发生，但主要集中在青春期前（＜10岁）患者，可能与该年龄段用药基数比青春期大有关。青春期前（＜10岁）患者的年龄较小，抵抗力较弱，更易受流感病毒感染而使用奥司他韦；而青春期（10～＜18岁）患者的身体器官快速发育，抵抗力增强，药物的吸收、分布、代谢、排泄特征逐渐趋于成人，不管是用药基数还是ADR发生概率均下降。因此，对于使用奥司他韦的10岁以下患者应加强用药监护。

奥司他韦经肝脏代谢为具有活性的奥司他韦羧酸盐才能发挥抗流感病毒的作用，故37例患者的给药途径均为口服。其中，23例患者流感病毒检测结果呈阳性，使用奥司他韦具有明确的用药指征；11例患者虽未进行流感病毒检测，但出现严重流感样症状，且正值流感暴发期，使用奥司他韦是合理的；3例1岁以下患儿预防性予奥司他韦已超出药品说明书用药规定，虽未发生严重ADR，但不予推荐。奥司他韦通常不需联用其他药物，当患者出现严重流感样症状或合并其他感染时可联用相关药物对症治疗，如发烧、头痛可联用布洛芬或对乙酰氨基酚等解热镇痛药，合并细菌感染可联用头孢呋辛、美罗培南等抗菌药物。但联合用药需考虑药物间的相互作用。

从ADR发生的时间分布看，ADR多发生在用药后1个疗程（5 d）内，少数患者在1个疗程结束后出现ADR。医务人员和监护人应在患者用药的首个疗程内密切关注其有无不适，及时发现并处理，防止继发严重ADR。

由表2可知，奥司他韦的ADR累及多个系统/器官，包括神经系统、消化系统、皮肤及其附件、视觉系统、全身性反应等。累及神经系统占比最高（32.43%），但大多较轻微，少数患者具有强烈的自杀意念，且均为青春期患者，故青春期患者服用奥司他韦后出现严重精神障碍的可能性更大，应提高警惕；累及消化系统占比排第2（29.73%），以呕吐、腹泻等一般胃肠道反应为主，也可能引发消化道出血；累及皮肤及其附件占比排第3（16.22%），但多为严重ADR，包括Stevens－Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症，若处理不及时则可能危及生命，故当皮肤出现严重皮疹、表皮脱落伴渗液时应及时停药并就医，在医师指导下对症治疗。

奥司他韦致ADR在及时停药和（或）对症治疗后2 d左右可好转，可能与奥司他韦的半衰期（6～10 h）有关，奥司他韦在3～5个半衰期（约2 d）可被基本清除。部分患者ADR程度较轻，如轻度恶心、呕吐、腹泻，可不必停药，疗程结束2 d左右可自行减轻或消失。未成年患者使用奥司他韦导致的ADR总体可耐受，但医务人员、监护人仍需密切关注患者使用奥司他韦后的ADR，早发现、早处理、早治愈，降低严重ADR的发生风险，保障患者用药安全。

3.2 ADR可能的发病机制

神经系统损伤是奥司他韦的常见ADR，且未成年人的发生率高于成人[15]，该ADR的发病机制尚未完全阐明。动物研究发现，奥司他韦磷酸盐可透过大鼠血脑屏障，大鼠内侧前额叶皮质的多巴胺代谢增加，促进神经元损伤及异常放电，且幼鼠脑组织内的奥司他韦磷酸盐浓度远高于成年大鼠[36－37]。由此推测，口服奥司他韦后，奥司他韦活性代谢物奥司他韦羧酸盐经血脑屏障进入脑组织，引起多巴胺代谢异常、神经元异常放电等，进而出现躁狂、抑郁、不自主抖动等精神异常表现；该药在未成年人的血脑屏障透过率较成人高，对多巴胺及神经元的影响更显著，故未成年人出现精神异常的风险更大。

消化系统损伤临床表现主要为呕吐、腹泻、消化道出血、肝功能损伤。奥司他韦引起的恶心、呕吐可能是药物直接作用于胃黏膜，刺激胃部感受器产生的症状；同时，奥司他韦可能会刺激胃酸、胃蛋白酶分泌，并抑制胃液分泌，降低胃肠黏膜的自我保护或修复能力，诱发或加重胃肠道溃疡，也可能引起局部血管痉挛，甚至造成消化道出血或穿孔[38]。此外，奥司他韦由胃进入肠道后不仅对病毒有抑制作用，可能还会对肠道菌群的平衡产生破坏作用，从而导致腹泻。奥司他韦引起的肝功能损伤机制尚不清楚，可能是某些个体肝药酶含量低或活性弱，奥司他韦代谢缓慢，增加了非活化的奥司他韦含量，从而引起肝毒性[39]。

皮肤及其附件损害主要表现为不同程度的皮疹，其中Stevens－Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症最严重，若处理不及时可能会继发感染或其他并发症而导致死亡。目前，奥司他韦诱发的Stevens－Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症等ADR的机制尚不完全清楚，研究人员推测可能是由奥司他韦引起的特异

性超敏免疫反应[25]。

奥司他韦 ADR 的其他系统 / 器官损害如结膜炎、视网膜病变失明、血尿、白细胞下降、心动过缓等的发生率较低，发生机制尚不清楚，有待进一步研究。

3.3 ADR 的防治措施

奥司他韦诱发的 ADR 累及多个系统 / 器官，大多较轻微，但也存在严重精神障碍、Stevens - Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症、消化道出血、过敏性休克等严重 ADR，对未成年患者的危害不可忽视。为减少奥司他韦相关 ADR 的发生，应采取防治结合的策略。

预防措施：1）对奥司他韦过敏的患者应避免使用，防止发生过敏性休克、严重皮疹等过敏反应。2）该药经肝脏代谢成活性代谢物后方可起效，重度肝功能不全患者应避免服用，防止非活化的奥司他韦蓄积引起肝功能损伤。3）患者表达能力有限，使用该药后监护人应密切关注其精神状态及身体变化，早发现、早处理，避免继发严重 ADR。4）医务人员应加强对患者监护人的用药指导，详细讲解该药可能引起的 ADR 及应急措施，并进行电话随访。

治疗措施：1）出现 ADR 应根据其严重程度进行对症治疗。本研究的 37 例患者中，15 例患者停用奥司他韦后未予任何治疗措施便自行恢复，4 例患者按计划继续使用奥司他韦症状消失，18 例患者予对症治疗后症状缓解或消失。2）严重精神障碍患者须在医师指导下予抗精神病药物。3）严重皮肤损害患者应多饮水，以促进药物排出，并立即就医。入院后，医师应立即评估病情并予糖皮质激素、免疫抑制剂、血液置换等治疗，加强日常创面护理，注意无菌操作，避免继发感染。4）若过敏性休克发生在家中，应尽快送往就近医院，若心脏骤停则立即进行心肺复苏，入院后予生命体征监测、维持气道通畅、肾上腺素及糖皮质激素等药物、补充血容量等治疗。

3.4 小结

本研究中较全面地分析了奥司他韦致未成年患者 ADR 的规律及特点，并探讨了其可能的机制和防治措施，可为促进奥司他韦在未成年群体中的合理使用提供参考。

参考文献

[1] RUSSIER M, YANG G, MARINOVA - PETKOVA A, et al. H1N1 influenza viruses varying widely in hemagglutinin stability transmit efficiently from swine to swine and to ferrets[J]. PLoS Pathog, 2017, 13: e1006276.

[2] LYE DCB, ANG BSP, LEO YS. Review of human infections with avian influenza H5N1 and proposed local clinical management guideline[J]. Annals Academy Med Singapore, 2007, 36(4): 285.

[3] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians [EB / OL]. (2023 - 11 - 30) [2023 - 12 - 03]. https: // www. cdc. gov / flu / professionals / antivirals / summary - clinicians. htm.

[4] 潘晓艳，凌　峰. 奥司他韦不良反应的研究进展[J]. 中国医药，2023，18(9)：1423 - 1427.

[5] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[A / OL]. (2011 - 05 - 04)[2023 - 12 - 03]. http: // www. nhc. gov. cn / wjw / bmgz / 201105 / b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9. shtml.

[6] 张　宝，赵　珊，唐　娟，等. 亚胺培南 / 西司他丁钠致严重过敏反应 1 例[J]. 中国药师，2021，24(9)：1705 - 1707.

[7] 赵　倩，关世奎，彭　程. 磷酸奥司他韦颗粒致耳痛谵妄 1 例[J]. 医药导报，2020，39(8)：1164 - 1165.

[8] 桑　媛，袁明辉，王　茜，等. 磷酸奥司他韦胶囊致精神异常 2 例[J]. 药学研究，2020，39(10)：619 - 620.

[9] 郝　朵，刘俊保. 1 例磷酸奥司他韦颗粒引起小儿精神异常的病例报道[J]. 中南药学，2020，18(7)：1264 - 1265.

[10] 祁献芳，张　磊，孙　俊. 奥司他韦致神经精神不良事件 2 例并文献复习[J]. 中国药物应用与监测，2020，17(4)：281 - 283.

[11] FARES R, ZGHEIB A, HALLIT R, et al. Oseltamivir - induced behavioral changes in a female Lebanese adolescent: a case report of a usual drug with unusual side effect[J]. Future Sci OA, 2020, 6(9): FSO602.

[12] JHON M, KIM JW, KANG HJ, et al. Delayed onset of manic symptoms in a patient with influenza A (H1N1) after administration of oseltamivir (Tamiflu): A case report[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2021, 19(1): 166 - 169.

[13] 曾　娜，孙华君. 磷酸奥司他韦胶囊致甲型流感患儿躁狂[J]. 药物不良反应杂志，2019，21(5)：399 - 400.

[14] 范晓梅，李文周，王多干，等. 磷酸奥司他韦致小婴儿头部和肢体不自主抖动 1 例[J]. 中国医院药学杂志，2018，38(3)：344 - 345.

[15] 赵熙婷，王奎鹏，孟祥乐. 磷酸奥司他韦 4 例不良反应分析[J]. 中国合理用药探索，2019，16(2)：147 - 149.

[16] CHUNG S, JOUNG YS. Oseltamivir (Tamiflu) induced depressive episode in a female adolescent[J]. Psychiatr Invest, 2010, 7(4): 302 - 304.

[17] MORISHITA S. Oseltamivir induces suicidal ideation[J]. Int Med J, 2008, 15(5): 392.

[18] 田兴琴，吕光辉. 磷酸奥司他韦颗粒致儿童顽固性呃逆 1 例[J]. 中国现代应用药学，2021，38(19)：2433 - 2434.

[19] 华　晓，宋金方. 奥司他韦致 1 例儿童消化道出血严重不良反应的临床分析[J]. 抗感染药学，2020，17(7)：1028 - 1029.

[20] FANG SB, QI LL, ZHOU N, et al. Case report on alimentary tract hemorrhage and liver injury after therapy with oseltamivir: A case report[J]. Medicine, 2018, 97(38): e12497.

[21] KIM HS, KIM MW, KIM SH, et al. Acute hemorrhagic colitis