

不佳,故治疗应用意义有限;目前临床使用的奥司他韦(Osetavir,达菲)、扎那米韦(Zanamivir)等,均已提供了一些药敏试验结果,防治流感效果较好,不良反应较少。但临床经验尚少,可以试用。

2.3 特别应该提出的一个问题是我们要吸取 SARS 的教训

文章编号:1672-3384(2004)-02-0002-03

## 人禽流感的治疗

【作者】 苏楠 林江涛

卫生部中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R511.7

【文献标识码】 B

禽流感(avian influenza)是由甲型流感病毒引起的一种禽类急性呼吸道传染病。在甲型流感病毒的众多亚型中 H<sub>5</sub> 和 H<sub>7</sub> 亚型为高致病性禽流感病毒。自 1997 年世界上首次证实禽流感 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 感染人后,相继又发现 H<sub>9</sub>N<sub>2</sub> 和 H<sub>7</sub>N<sub>7</sub> 亚型感染人类<sup>[1]</sup>。2004 年初亚洲流行的禽流感病毒 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 再次引起人们的重视。

流感病毒宿主广泛,其中与人接触密切的有鸡、猪、马等,马流感传染给人类尚未见报道,而鸡、猪与人接触较密切,值得关注。禽流感病毒的某些亚型传播并感染人类,称为人禽流感,通常临床表现严重,病死率高。下面简述人禽流感的治疗原则和临床常用的抗流感病毒药物。

### 1 治疗原则

1.1 隔离患者,加强通风和空气消毒。

1.2 加强支持治疗和预防并发症

充分休息,多饮水,注意营养,食物要易于消化,对儿童和老年患者更应特别重视。密切观察和监测并发症,在有明确或充分证据提示继发细菌感染时可给予抗菌药物治疗。

1.3 及早应用抗流感病毒药物治疗

不论是应用抗病毒药还是应用针对病理机转的激素,都必须遵循积极而慎重的原则,权衡利弊,酌情给药,谨防产生严重真菌等二重感染及导致骨损害。并注意新药治疗,应尽量遵循循证医学的原则,边用药边总结经验,兼顾不良反应。严禁无科学依据,多种、长期、大量滥用药物。

早期应用抗流感病毒药物可改善症状,缩短病程,减少并发症的发生和降低病死率。

### 1.4 合理应用对症药物治疗

可应用解热镇痛药、缓解鼻粘膜充血药、止咳祛痰药等。儿童忌用阿司匹林及其他水杨酸制剂,因为此类药物与流感的肝脏和神经系统并发症即 Reye 综合征发生相关,偶可致死。

## 2 抗流感病毒药物

在患者发病的 1~2d 内给予抗流感病毒药物治疗效果最佳。目前用于临床的对禽流感病毒有效的药物主要有 M<sub>2</sub> 离子通道阻滞剂和神经氨酸酶抑制剂两大类。

### 2.1 M<sub>2</sub> 离子通道阻滞剂

甲型流感病毒外层包膜上嵌有 3 种病毒蛋白:血凝素(hemagglutinin, HA)、神经氨酸酶(neuraminidase, NA)和基质蛋白 M<sub>2</sub>。M<sub>2</sub> 离子通道阻滞剂是通过阻抑 M<sub>2</sub> 离子通道来抑制甲型流感病毒进入细胞后脱衣壳,阻止病毒复制的启动<sup>[2]</sup>,是甲型流感病毒的特异性抑制剂,对预防和治疗甲型流感具有一定的作用。临床常用的 M<sub>2</sub> 通道阻滞剂有金刚烷胺(Amantadine)和金刚乙胺(Rimantadine)。

1964年Davies等首次报告了金刚烷胺的抗病毒作用,1966年美国FDA批准金刚烷胺用于甲型流感病毒亚型H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>引起的流感防治。1987年罗氏公司研制了金刚烷胺的衍生物金刚乙胺,也用于抑制甲型流感病毒,可作为流感流行期间高危人群的预防用药。对轻症流感患者早期用药可降低热度,缩短病程,有治疗效果。两药均有明显的头晕、嗜睡、失眠、易激动,甚至共济失调等中枢神经系统副作用。有资料证实,金刚烷胺和金刚乙胺相比较,后者的耐受性更佳。金刚烷胺由于副作用过大和耐药毒株的传播,限制了其在临床上的应用。国外报道<sup>[3]</sup>金刚烷胺的耐药性可达33%,而我国在饲养家禽时常在饲料中拌入金刚烷胺以预防禽流感,为此,我们推测我国金刚烷胺的耐药毒株比例会更高,这给临床预防和治疗带来了困难。

## 2.2 神经氨酸酶抑制剂

神经氨酸酶是流感病毒表面主要的糖蛋白之一,具有唾液酸酶的活性,能切割糖蛋白、糖脂和寡聚糖表面通过酮基连接的唾液酸。唾液酸酶与微生物对人体的致病性密切相关,是病毒在体外复制的必需成分,很可能也是病毒在人体内复制的必需成分。其功能是裂解病毒糖结合物末端的唾液酸残基,加速病毒从感染的细胞中释放出来,此外,神经氨酸酶还可以阻止呼吸道粘膜对流感病毒的灭活,促进病毒对呼吸道粘膜的感染。

流感病毒表面的神经氨酸酶其功能集团存在一个保守位点,该位点相对稳定,不因病毒变异株的出现而改变结构或功能。神经氨酸酶抑制剂则作用于该相对稳定的活性位点,选择性地抑制流感病毒的复制。由于神经氨酸酶抑制剂优于其他抗流感病毒药物,因此具有良好的临床应用前景<sup>[4]</sup>。目前已应用于临床的神经氨酸酶抑制剂有以下两种:

### 2.2.1 扎那米韦(Zanamivir, GR121167X, GG167)

该药是第一个抗流感病毒的神经氨酸酶抑制剂。其分子式为C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>,它的口服生物利用度(AUC)低(2%),体内分布容积小,肾脏清除快,所以该药只能作为局部用药。经鼻腔内给药或吸入

给药,生物利用度分别为10%和20%,吸入给药消除半衰期为3~5h,而静脉给药的消除半衰期仅为1.8h。有临床试验证实,扎那米韦(10mg, bid, 吸入)能显著减少流感主要症状持续的平均时间(约减少1~2.5d),对发病30~36h内的患者疗效明显,并且可以减少解热镇痛药物的用量。体外实验证实扎那米韦的抗流感病毒作用明显优于以往抗流感病毒药物(金刚烷胺、金刚乙胺和利巴韦林等)。在离体实验中<sup>[5]</sup>,扎那米韦能对神经氨酸酶9种亚型中特异性地抑制甲型禽流感病毒的神经氨酸酶。另外它还对H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>感染的小鼠有保护作用,这些实验都表明,扎那米韦有对抗人类新型甲型流感病毒的可能。Leneva等<sup>[6]</sup>的实验发现,禽流感病毒H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>不但可以侵犯小鼠的肺脏,还可侵及脑组织,给予50~100mg/kg、bid的扎那米韦,感染禽流感病毒小鼠可以完全避免死亡;给予10mg/kg的扎那米韦可提高感染小鼠的生存天数,其结论是扎那米韦可以减少病毒向肺组织的扩散,完全阻止病毒向脑组织的扩散,可以用于治疗感染禽流感病毒的哺乳动物,降低病死率。

该药最常见的副作用是鼻部不适,还有腹泻、恶心、头痛、支气管炎和咳嗽等副作用。由于该药只能吸入给药,许多病人难以接受这种用药方式,例如婴幼儿和体质虚弱的老年人吸入用药都有困难,并且吸入用药可能在呼吸道内无法达到有效的药物浓度,所以也无法获得更好的保护效果。

### 2.2.2 奥司他韦(Oseltamivir, GS4104/Ro64-0796)

奥司他韦商品名Tamiflu<sup>TM</sup>(达菲),由Gilead Sciences公司研制、罗氏公司开发的第二个上市的神经氨酸酶抑制剂,1999年10月被批准在瑞士上市。奥司他韦在多种动物体内都有很高的生物利用度,人类口服的生物利用度为80%,并且其血浆半衰期长达7~9h,经胃肠道吸收后主要被肝酯酶有效地转化为GS4071而起效,并在血中能保持持续的高浓度。GS4071是唾液酸裂解产物的碳环形转变类似物,它在体外的抗病毒效力和选择性与扎那米韦相当,但吸收不佳。在小鼠和雪貂的研究中,GS4071

能均匀地分布在包括上下呼吸道在内的所有组织中,使局部组织达到有效的治疗浓度。因此,奥司他韦是一种对流感病毒有选择性的神经氨酸酶抑制剂。最近有研究证实,口服奥司他韦既具有治疗急性流感的作用,也具有预防季节性流感的作用,对流感相关疾病的保护效果高于对流感病毒感染的保护效果。为此该药对免疫力低下的人群更有意义,而且它的抗病毒作用超过了以往的药物金刚烷胺和金刚乙胺,其治疗和预防流感的作用与扎那米韦相当。John 等<sup>[7]</sup>提出奥司他韦(75mg, bid)治疗流感,可以明显减少病程约 1.3d,还可以缩短发热时间,减少解热镇痛药的用量,降低并发症的发生,但恶心和呕吐的发生率较安慰剂高。有文献报道<sup>[6]</sup>,给感染禽流感 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 病毒株的小鼠奥司他韦 10mg/kg, qd, po,可以减少病毒向肺和脑组织的扩散,防止小鼠死亡,而且在小鼠暴露于 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 病毒株后 36h,再给予奥司他韦治疗,与对照组相比仍然可以提高生存率。奥司他韦和金刚烷胺联合治疗可以减少被感染小鼠死亡的数量,其结论是奥司他韦可以有效地治疗感染 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 和 H<sub>9</sub>N<sub>2</sub> 的小鼠。

奥司他韦的耐受性较好,最主要的不良反应就是恶心,其发生率约 12.1% ~ 14.6%,与食物一起服用基本上可以避免这种反应。呕吐的发生率约为 2.5% ~ 2.7%。值得注意的是,餐后用药还可以增加 GS4071 的生物利用度。为此,建议在餐后服用。

奥司他韦的耐药率约为 2%,且与扎那米韦有交叉耐药性,其耐药机制是神经氨酸酶的突变。各种病毒株之间的这种突变不一致,大多数耐药资料来自甲型流感病毒的 H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 亚型的感染者。

2.2.3 BCX-1812 (RWJ270201) 这是另外一种神经氨酸酶抑制剂,是一种环戊烷的衍生物。Govorkova 等<sup>[8]</sup>在一项研究中观察了 RWJ270201、扎那米韦和奥司他韦抗 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 和 H<sub>9</sub>N<sub>2</sub> 禽流感病毒作用的对比研究,在离体实验中发现 RWJ270201 对流感病毒 NA 的 9 个亚型均有很强作用,其 50% IC<sub>50</sub> (50% 抑制浓度) 为 0.9 ~ 4.3nM,远高于扎那米韦和奥司他韦,在暴露于 H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 病毒株后 48h 给予

RWJ270201 10mg/(kg·d),可以使半数的小鼠不死亡,其结论为 RWJ270201、扎那米韦和奥司他韦在治疗禽流感方面一样有效,可以有效地治疗由家禽传播给人类的流感病毒感染。

总之,高度变异的流感病毒表面抗原是流感流行的重要原因。而流感病毒的变异使人类无法获得对流感的终身免疫力。在抗流感病毒药物中,由于 M<sub>2</sub> 离子通道抑制剂的耐药性、严重的副作用、对乙型流感病毒无效及致畸性等原因,临床价值极其有限。流感病毒表面的神经氨酸酶高度保守的活性位点相对稳定,为抗流感病毒药物的研制提供了可能。为此,神经氨酸酶抑制剂成为选择性抑制流感病毒的理想手段,对禽流感病毒(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> 和 H<sub>9</sub>N<sub>2</sub> 及其他亚型)同样有效。

#### 【参考文献】

- [1] 郭元吉,李建国,程小雯,等. 禽 H<sub>9</sub>N<sub>2</sub> 亚型流感病毒能感染人的发现. 中华实验和临床病毒学杂志, 1999, 13: 105
- [2] 安菁,林江涛. 流感病毒分子生物学研究进展. 辽宁医学杂志, 1999, 13: 1~3
- [3] Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. CMAJ, 2003, 168 (1): 49~56
- [4] 苏楠,林江涛. 抗流行性感冒病毒药物的应用进展. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25 (2): 108~111
- [5] Gubareva LV, McCullers JA, Bethell RC, et al. Characterization of influenza A/Hong Kong/156/97 (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) virus in a mouse model and protective effect of zanamivir on H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> infection in mice. J Infect Dis, 1998, 178: 1592~1596
- [6] Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) and A/Hong Kong/1074/99 (H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>) influenza viruses. Antiviral Research, 2000, 48 (2): 101~115
- [7] John JT, Frederick GH, Peter SV, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. JAMA, 2000, 283 (8): 1016~1024
- [8] Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, et al. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>, H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>, and other avian influenza viruses. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45 (10): 2723~2732