

流感季节磷酸奥司他韦治疗临床诊断的流感疑似患者的疗效与安全性研究

邓伟吾 李庆云 钟南山

代表“流感季节磷酸奥司他韦治疗临床流感样症状患者”协作组

【摘要】 目的 研究磷酸奥司他韦治疗流感流行季节中临床诊断流感疑似病例的安全性和耐受性。**方法** 多中心随机、对照、开放性研究。入选患者 1176 例,随机分为 2 组。治疗组(599 例)服用磷酸奥司他韦 75 mg,每日 2 次,共 5 d;对照组(577 例)服用症状缓解药物复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊(市售)。**结果** 治疗前两组患者的病情严重程度差异无显著意义($P > 0.05$)。治疗后:(1)奥司他韦治疗组和对照组发热平均缓解时间分别为(39 h \pm 22 h)和(64 h \pm 29 h),差异有显著意义($F = 255.60, P < 0.0001$)。发热持续时间治疗组比对照组平均缩短达 25 h。(2)两组其他症状总评分 AUC 差异有显著意义(370 分 \pm 241 分 vs. 530 分 \pm 342 分, $F = 86.83, P < 0.0001$)。治疗组比对照组症状总评分减少 160.21 分(约 30.21%)。(3)其他流感症状持续时间治疗组比对照组平均缩短达 20 h。平均缓解时间分别为 41 h \pm 29 h 和 62 h \pm 35 h ($F = 108.22, P < 0.0001$)。(4)治疗组应用抗生素治疗的比例低于对照组(21.53% vs. 43.01%, $\chi^2 = 61.18, P < 0.0001$)。同样使用抗生素治疗,治疗组治疗天数也短于对照组,分别为 3.9 d \pm 2.7 d 和 4.8 d \pm 2.1 d, $F = 4.510, P = 0.036$)。(5)密切接触者二代发生率治疗组低于对照组(6.59% vs. 12.88%, $F = 19.73, P < 0.0001$) (6)两组观察期间并发症发生率差异无显著意义(分别为 3.23% 和 4.47%, $\chi^2 = 1.209, P = 0.272$)。以气管支气管炎为主要并发症,另外还包括鼻窦炎,化脓性扁桃体炎,肺炎等。(7)两组观察期间不良反应发生率差异无显著意义,分别为 5.18% 和 4.16%, $\chi^2 = 0.680, P = 0.410$ 。治疗组以胃肠道反应,恶心,呕吐,上腹部不适等为主要症状。(8)对 37 例入选的临床疑似诊断患者进行病毒分离,甲型流感病毒阳性率为 75.68%。**结论** 磷酸奥司他韦治疗临床诊断的流感疑似患者可以快速有效缓解症状,减少抗生素的应用,有效降低接触人群的发病率,且不良反应少,应用安全。

【关键词】 流感; 抗感染药; 随机对照试验

A multicenter study of efficacy and safety of oseltamivir in the treatment of suspected influenza patients DENG Wei-wu*, LI Qing-yun, ZHONG Nan-shan, On Behalf of "Oseltamivir in the treatment of suspected influenza patients" Study Group. * Department of Respiratory Disease, Shanghai Ruijin Hospital, Shanghai 200025, China.

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of oseltamivir in the treatment of suspected influenza patients. **Methods** A randomized, open, control and multiple center trial was conducted among 1176 individuals with suspected influenza. They were randomized either to oseltamivir group (oseltamivir 75 mg, twice daily for 5 days) or control group who were given symptom relief medicine. **Results** No difference was found between two groups in influenza symptoms of the patients ($P > 0.05$) before the treatment. (1) Oseltamivir treatment significantly reduced the duration of fever about 25 hours post treatment. (2) The AUC score of other symptoms was decreased by 160.21 (about 30.21%), and the duration was shorten by 20 hours. (3) The ratio and duration of antibiotic use in oseltamivir group were less than that of control group ($P < 0.0001$ and $P < 0.05$). (4) The incident rate of second generation influenza in oseltamivir group was also less than that of control group ($P < 0.0001$). (5) Secondary complications such as bronchitis, sinusitis and pneumonia occurred 3.23% in Oseltamivir group and 4.16% in the control group ($\chi^2 = 1.209, P = 0.272$). (6) Digestive symptom such as light nausea were occur in patients who took oseltamivir, there was no difference of side effects rate between two groups (5.18% and

作者单位:200025 上海第二医科大学附属瑞金医院呼吸科(邓伟吾、李庆云);广州医学院广州呼吸疾病研究所(钟南山)

4.16%, $\chi^2 = 0.680$, $P = 0.410$). (7) 75.68% (28) were confirmed with positive result of virus test in 37 suspected influenza patients. **Conclusion** Our data suggests that Oseltamivir is effective and well tolerated in suspected influenza patients. It can reduce the duration and severity of influenza symptom and fever, decrease the incidence of suspected influenza in the contacted population, antibiotic using, and with light side-effect.

【Key words】 Influenza; Anti-infective agents; Randomized controlled trials

流行性感(简称流感)每年在全球各地流行,给人类健康带来严重威胁,对社会经济造成巨大损失。早期应用神经氨酸酶抑制剂能迅速缓解症状,缩短病程,并减少疾病传播机会^[1-4]。但流感临床表现缺乏特异性,病原学诊断又不能早期获得,因此影响了早期应用抗病毒药物。本研究评价在流感季节临床诊断的流感疑似病例^[5]采用磷酸奥司他韦治疗的疗效和安全性。

对象与方法

一、病例来源

2003 年 11 月 15 日至 2004 年 4 月 31 日来自全国 9 个省市自治区的 19 所医院的多中心研究。共收集符合中华医学会呼吸病学分会《流行性感(临床诊断和治疗指南)(草案)^[5]中流感临床诊断标准的流感疑似病例 1176 例,采用随机、对照、开放性研究。

二、入选与排除标准

1. 入选标准:(1)流感流行季节门诊、急诊上呼吸道感染患者明显增加;(2)发热患者有符合流行性感(的症状:发热 $\geq 37.5^\circ\text{C}$;至少具有两个下列症状:鼻卡他/鼻塞、咽喉痛、咳嗽、肌痛、乏力、头痛、寒战/出汗;出现上述症状不超过 48 h。

2. 排除标准:(1)出现上述症状 > 48 h;(2)根据体征、症状或实验室检查有细菌感染的高度可能性,如白细胞计数 $> 10.0 \times 10^9/\text{L}$ 或嗜中性粒细胞 $\geq 80\%$;(3)有可能干扰受试者评估流行性感(症状能力的痴呆或其他精神科疾病;(4)怀孕或哺乳妇女;(5)有相对明确的证据表明是其他非流感病毒感染;(6)已经发现肺部出现阴影或感染体征。

三、方案设计

1. 本研究采用随机、对照、开放多中心临床试验设计:所有患者入组时收集病史,体检,实验室检查,部分患者取鼻咽吸引液进行流感病毒培养。根据随机数字表将合格的受试者随机分组,入选患者随机分 2 组:治疗组(599 例)服用磷酸奥司他韦(商品名为达菲,上海罗氏制药有限公司,批号: B1044) 75 mg,每日 2 次,共 5 d;对照组(577 例)服用复方

盐酸伪麻黄碱缓释胶囊(市售)。首次就诊时原则上不使用抗生素,随访期间医生可以根据患者实际情况给予用药对症处理或处方抗生素(需有细菌感染指征)。但需详细记录所用药物。

2. 记录病程:在试验开始后 10 d 内,所有受试者每日填写症状日记卡片 2 次,记录与流感有关的症状(0 为无症状,1 为轻度,2 为中度,3 为重度)、体温(每天两次,记录最高体温)、药物不良反应、继发性疾病以及合并用药的情况(包括抗生素等)。第 10 天,要求受试者随诊,归还药瓶和未服用的药物。若在第 9 天还有症状没有缓解,则继续记录症状,直至全部症状都减轻到“轻度”或达“无”为止。

3. 流感病毒的实验室检测:采集鼻咽吸取液行病毒培养,采用离心培养技术检测流感病毒,进行流感的诊断和分型。

四、疗效评价

对发热、鼻卡他/鼻塞、咽喉痛、咳嗽、肌痛、乏力、头痛、寒战/出汗等症状进行评分,评分标准参照林江涛等的报道^[3]。发热缓解为体温 $< 37.4^\circ\text{C}$;其他症状缓解的定义为症状小于或等于 1(轻度),且保持 24 h 或以上。

主要观察指标包括:发热持续时间;发热以外其他症状主要症状的曲线下面积(AUC)和缓解时间。

次要观察指标包括:继发性疾病的发生以及抗生素的使用;住院率;家庭成员流感二代发病率:即在患者发病 24 h 后家庭接触者流感的发病数和发病率。

安全性指标:安全性总体包括服用过至少 1 次研究药物且进行过至少 1 次安全性随访的全部受试者,不论其是否脱落或盲态核查时剔除。主要安全性指标为不良反应和临床实验室检查。

五、统计学分析

数据统计分析软件采用 SAS 8.2 亚洲语言版。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,并采用方差分析法比较两组的差异。非正态分布的计量资料以中位数进行描述,两组差异的比较采用 Wilcoxon 检验。分类资料均以百分率进行描述,采用卡方检验比较两组的差异。 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。用

生存分析分析各组发热以及 7 项症状, 绘制出 Kaplan-meier 图, 并用 Logrank 法进行显著性检验。

结 果

一、一般资料

共 1176 例入选研究。患者随机分 2 组: 治疗组 599 例: 男 312 例, 女 287 例; 平均年龄 32 ± 16 岁; 对照组 577 例: 男 299 例, 女 278 例, 平均年龄 32 ± 16 岁。两组性别分布差异无显著 ($\chi^2 = 0.008, P = 0.927$), 两组平均年龄差异无显著意义 ($F = 1.720, P = 0.189$)。

二、两组治疗前情况比较

1. 症状出现到就诊时间: 两组差异无显著意义, 治疗组 $21 \text{ h} \pm 11 \text{ h}$, 对照组 $21 \text{ h} \pm 11 \text{ h}$ ($F = 0.010, P = 0.922$)。

2. 治疗前白细胞以及中性粒细胞百分比: 两组间差异无显著意义, 分别为 $(6.4 \pm 1.6) \times 10^9/\text{L}$ vs. $(6.5 \pm 1.6) \times 10^9/\text{L}$, $F = 0.710, P = 0.398$ 和 $66\% \pm 11\%$ vs. $65.59 \pm 12.10\%$, $F = 0.920, P = 0.337$ 。

3. 治疗前流感症状严重程度比较: 两组患者治疗前流感症状的严重程度见表 1, 显示在体温、鼻卡他/鼻塞、咽喉痛、咳嗽、肌痛、乏力、头痛、寒战/出汗等评分两组间差异均无显著意义 ($P > 0.05$)。

三、两组疗效比较

1. 观察期间两组是否需要留观或住院: 治疗组和对照组患者在观察期间需要留观者分别为 22 例

(3.67%) 和 13 例 (2.25%); 需要住院者分别为 5 例 (0.83%) 和 3 例 (0.52%), 差异均无显著意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

留观的平均时间和住院平均时间差异也无显著意义 (分别 $2.9 \text{ d} \pm 1.4 \text{ d}$ vs. $3.9 \text{ d} \pm 1.8 \text{ d}$, $F = 3.020, P = 0.094$; $11.3 \text{ d} \pm 10.1 \text{ d}$ vs. $6.5 \text{ d} \pm 0.7 \text{ d}$, $F = 0.410, P = 0.567$)。

2. 发热缓解时间的比较: 发热缓解时间: 两组患者发热比率见图 1。经生存分析 Logrank 检验, 两组发热缓解时间差异有显著意义 ($P < 0.0001$)。治疗组发热缓解快于对照组。治疗组和对照组发热平均缓解时间分别为 ($39 \text{ h} \pm 22 \text{ h}$) 和 ($64 \text{ h} \pm 29 \text{ h}$), 差异有显著意义 ($F = 255.60, P < 0.0001$)。发热持续时间治疗组比对照组平均缩短达 25 h。

3. 其他症状改善程度比较: 治疗组和对照组的发热以外其他症状总评分 AUC 分别为 370 分 \pm 241 分和 530 分 \pm 342 分, 差异有显著意义 ($F = 86.83, P < 0.0001$)。治疗组比对照组症状总评分减少 160.21 分 (约 30.21%)。

4. 其他症状缓解时间分析: 流感症状缓解时间: 两组患者流感累计症状比率见图 2。经生存分析 Logrank 检验, 两组患者症状缓解时间差异有显著性 ($P < 0.0001$)。治疗组流感症状缓解要快于对照组。治疗组和对照组流感症状平均缓解时间分别为 ($41 \text{ h} \pm 29 \text{ h}$) 和 ($62 \text{ h} \pm 35 \text{ h}$), 差异有显著意义 ($F = 108.22, P < 0.0001$)。流感症状持续时间治

表 1 两组患者治疗前情况比较

组别	例数	体温(°C)	鼻塞				咽喉痛				咳嗽			
			无	轻	中	重	无	轻	中	重	无	轻	中	重
治疗组	599	38.6 ± 0.5	211 (35.23)	224 (37.40)	131 (21.87)	33 (5.51)	136 (22.70)	257 (42.90)	153 (25.54)	53 (8.85)	192 (32.05)	233 (38.90)	149 (24.87)	25 (4.17)
对照组	577	38.6 ± 0.5	201 (34.84)	205 (35.53)	141 (24.44)	30 (5.20)	116 (20.10)	248 (42.98)	158 (27.38)	55 (9.53)	182 (31.54)	217 (37.61)	150 (26.00)	28 (4.85)
χ^2/F 值		3.350	1.184				1.454				0.598			
P 值		0.068	0.757				0.693				0.897			
组别	例数	肌肉酸痛				疲劳								
		无	轻	中	重	无	轻	中	重					
治疗组	599	102(17.03)	147(24.54)	242(40.40)	108(18.03)	74(12.35)	174(29.05)	245(40.90)	106(17.70)					
对照组	577	95(16.46)	171(29.64)	208(36.05)	103(17.85)	80(13.86)	188(32.58)	200(34.66)	109(18.89)					
χ^2/F 值		4.337				4.958								
P 值		0.227				0.175								
组别	例数	头痛				发冷/出汗								
		无	轻	中	重	无	轻	中	重					
治疗组	599	118(19.70)	204(34.06)	193(32.22)	84(14.02)	87(4.52)	207(34.56)	251(41.90)	54(9.02)					
对照组	577	139(24.09)	168(29.12)	176(30.05)	94(16.29)	108(18.72)	204(35.36)	209(36.22)	56(9.71)					
χ^2/F 值		6.135				5.745								
P 值		0.105				0.125								

注: 括号内为百分数

表 2 整个观察期间两组留观及住院与否人数比例(%)

组别	例数	留观人数	住院人数
治疗组	599	22(3.67)	5(0.83)
对照组	577	13(2.25)	3(0.52)
χ^2		2.052	0.431
<i>P</i> 值		0.152	0.512

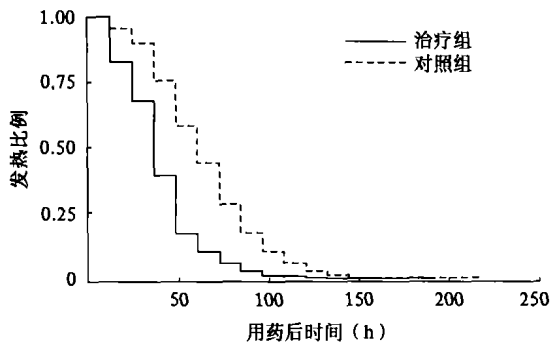


图 1 两组发热累计缓解率曲线图

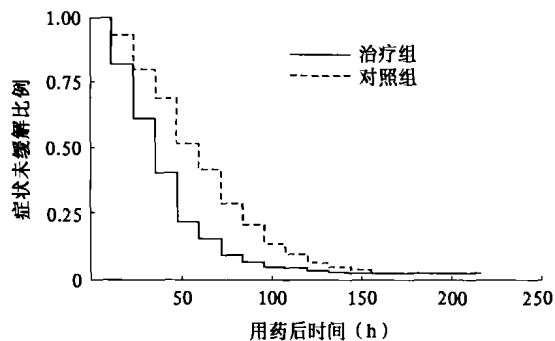


图 2 流感症状累计缓解率曲线图

疗组比对照组平均缩短达 20 h。

5. 抗生素使用: 观察期间治疗组应用抗生素治疗的比例低于对照组, 分别为 21.53% 和 43.01%, $\chi^2 = 61.18, P < 0.0001$ 。使用抗生素治疗者, 治疗组治疗天数也短于对照组, 分别为 $3.9 \text{ d} \pm 2.7 \text{ d}$ 和 $4.8 \text{ d} \pm 2.1 \text{ d}, F = 4.510, P = 0.036$ 。

6. 密切接触者人群第二代发生率: 治疗组密切接触者共 911 人, 发病 60 人(6.59%), 对照组密切接触者共 815 人, 发病 105 人(12.88%), 经卡方检验: F 值为 19.73, $P < 0.0001$ 。提示奥司他韦治疗降低了密切接触人群的第二代发生率。

7. 并发症: 两组观察期间并发症发生率差异无显著意义(分别为 3.23% 和 4.47%, $\chi^2 = 1.209, P = 0.272$)。并发症主要为气管支气管炎, 另外还包括鼻窦炎, 化脓性扁桃体炎, 肺炎等, 而中耳炎, 支气管哮喘均仅在对照组出现。

四、不良反应

两组观察期间不良反应发生率差异无显著意义, 分别为 5.18% 和 4.16%, $\chi^2 = 0.680, P = 0.410$ 。

治疗组以胃肠道反应、恶心、呕吐、上腹部不适等为主要症状, 而对照组则以头晕为主, 口干、嗜睡、听力下降等仅在对照组出现。

五、流感疑似病例中病毒分离阳性率

对 37 例入选患者进行病毒分离, 甲型流感病毒阳性率为 75.68% (28/37)。初步提示在流感疑似病例中大于 3/4 者病毒阳性。

讨 论

流行性感冒的治疗原则为: 加强预防, 减少传播; 及早应用抗病毒药物; 合理应用对症药物; 加强支持治疗。疾病早期使用抗流感病毒药物至关重要, 尤其对于老年人, 病情重及有慢性基础疾病患者^[6]。目前应用的抗流感病毒的药物有两大类, 即离子通道 M_2 阻滞剂, 包括金刚烷胺(amantadine)和金刚乙胺(rimantadine), 但仅对甲型流感病毒有效, 且不良反应较多。另一类为神经氨酸酶的抑制剂, 包括奥司他韦(oseltamivir)和扎那米韦(zanamivir), 其中磷酸奥司他韦(达菲)已在我国被批准使用。该类物质仅在病程早期(起病 1~2 d 内)使用才能发挥应有疗效。故本多中心协作研究主要观察根据临床诊断为流行性感冒(诊断分类为疑似病例)^[5]者接受奥司他韦(达菲)治疗的疗效和安全性。

流行性感冒病程通常长达 2~3 周, 若病情严重, 可导致误工, 误学, 老年人则增加并发症发生的机会。Treanor 等^[1]和 Nicholson 等^[7]指出若在发病后 36 d 内应用奥司他韦可以缩短病程平均 1.5 d, 病情严重程度减轻, 发生并发症的机会减少 40%。本研究结果亦显示应用奥司他韦治疗后, 患者发热缓解时间较对照组明显缩短。临床症状也有较明显改善, 证明奥司他韦可快速有效缓解流感症状。

在临床实践中, 常出现针对虽无合并细菌感染的流行性感冒患者过多应用抗生素的现象, 当然也有一部分患者因并发细菌感染而需应用抗生素治疗。据 GPPD^[8]资料显示, 半数以上的流感患者(59.4%)在病程中曾接受包括对症药物和抗生素治疗, 其中抗生素占药物治疗的 45.2%, 奥司他韦治疗可减少下呼吸道感染的并发症和抗生素的应用。Kaiser 等^[9]的研究发现, 奥司他韦减少人群流感患者抗生素使用达 55% (4.6% vs. 10.3%), 减少并发症发生 34% (12.2% vs. 18.5%), 降低住院率 59% (1.7% vs. 0.7%)。本研究也证实治疗组抗生素使用率较对照组明显降低, 且使用时间也明

显缩短。

流行性感胃早期有很强的传染性,尤其对家庭接触者。若在发病早期接受奥司他韦治疗,体内流感病毒复制和释放受到限制,传染性大大降低,减少家庭内传播的机会^[10]。Hayden 等^[11]在实验性人体感染流感的预防和治疗随机对照研究中证实磷酸奥司他韦具有 60% 的预防效果。并且能降低病毒滴度和缩短排毒时间 36 h。因此,磷酸奥司他韦早期治疗能够控制传染源的传播。本研究结果显示,在发病后平均 21 h ± 11 h 内服用达菲可显著降低接触人群的第二代发生率。

本研究显示磷酸奥司他韦不良反应发生率仅为 5.18%, 低于国外的报道^[1,8], 且与对照组差异无显著性意义。不良反应以胃肠道反应, 恶心, 呕吐, 上腹部不适等为主要表现, 而对照组则以头晕为主, 且口干、嗜睡、听力下降等仅在对照组出现。

目前流感诊断多属临床诊断, 而病原学实验室诊断技术要求高, 开展不普遍, 也不易早期得到检验结果, 因此若依据实验室检查结果确诊流感, 才考虑抗流感病毒药物治疗, 则已失去药物治疗的机会和作用。本研究根据中华医学会呼吸病学分会《流行性感胃临床诊断和治疗指南》(草案)^[5] 中流感诊断分类, 将“疑似病例”作为入选奥司他韦治疗观察对象, 即具备流行病学史(在流行季节, 一个单位或地区出现大量上呼吸道感染患者, 或医院门急诊上呼吸道感染患者明显增加)和临床症状作为流感疑似病例。本研究进一步对 37 例流感疑似病例作病毒分离培养, 甲型流感病毒阳性者达 28 例(75.68%)。初步证明该诊断分类的临床应用价值, 并有利于指导早期应用抗流感病毒药物。

总之, 磷酸奥司他韦治疗临床诊断的流感疑似患者可以快速有效缓解症状, 减少抗生素的应用, 有效降低密切接触人群的第二代发病率, 且不良反应少, 应用安全。

志谢 本文资料承管卫华医师协助进行统计学分析

协作组成员: 上海第二医科大学附属瑞金医院(邓伟吾、陆一鸣、黄小林、李庆云); 上海第二医科大学附属仁济医院(赵湖珊、吕利雄); 复旦大学华山医院(施光峰、李谦); 上海华东医院(朱惠莉、高晓东); 山东大学齐鲁医院(吴大玮、马秀华); 浙江杭州邵逸夫医院(苏关关、应可净); 浙江大学第一医院(王雪芬、

赵琼); 中国人民解放军 301 医院(刘又宁、孟庆义、钱远宇); 北京友谊医院(谢苗荣、刘冰); 北京海淀医院(伍月宏、姚彬); 北京宣武医院(杨强、秦俭); 广州军区总医院(秦伟毅、华黎电); 哈尔滨医科大学第一附属医院(霍建民、孔英君); 黑龙江省人民医院(张雅娟、戴建平); 河北省唐山市妇幼医院(庞保东、孙宗芝); 河北省唐山协和医院(刘家明、张志敏); 天津市第五中心医院(高桂花、何春萍); 新疆维吾尔自治区中医院(李凤森、杨慧琴)

参 考 文 献

- Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA*, 2000, 283:1016-1024.
- Li LY, Cai BQ, Wang MG, et al. A multicenter study of efficacy and safety of oseltamivir in treatment of naturally acquired influenza. *Chin J Intern Med*, 2001, 40:838-842.
李龙芸, 蔡柏嵩, 王孟昭, 等. 磷酸奥司他韦治疗流行性感胃的多中心临床研究. *中华内科杂志*, 2001, 40:838-842.
- Lin JT, Yu XZ, Zhu JH, et al. A multicenter randomized controlled study of the efficacy and safety of oseltamivir in the treatment of influenza in a high risk population. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2004, 27:455-459.
林江涛, 于学忠, 朱继红, 等. 磷酸奥司他韦(达菲)治疗高危人群流行性感胃多中心临床研究. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27:455-459.
- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20:127-133.
- Respiration Branch of Chinese Medical Association. Guideline of influenza diagnosis and treatment (draft). *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2002, 25:66-68.
中华医学会呼吸病学分会. 流行性感胃临床诊断和治疗指南(草案). *中华结核和呼吸杂志*, 2002, 25:66-68.
- Deng WW. The importance of early diagnosis of influenza. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2002, 25:645-646.
邓伟吾. 流行性感胃早期诊断的重要性. *中华结核和呼吸杂志*, 2002, 25:645-646.
- Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of the oseltamivir in treatment of acute influenza; a randomized controlled trial. *Lancet*, 2000, 355:1845-1850.
- Mejer CR, Napalkov PN, Negmileo Y, et al. Population-based study on incidence, risk, factors, clinical complications and drug utilization associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000, 19:834-842.
- Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of Oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003, 163:1667-1672.
- Frederick GH, Robert LA, Margo S, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor osaltamivir to prevent influenza. *N Eng J Med*, 1999, 341:1336-1343.
- Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA*, 1999, 282:1240-124.

(收稿日期:2004-10-12)

(供稿编辑:高健)