

奥司他韦致神经精神不良事件国内外文献系统回顾性分析

李 菁, 房德敏, 张金红

天津市天津医院 药学部, 天津 300211

摘要:目的 系统分析奥司他韦致精神异常的临床特点,为临床实践提供证据和建议。方法 计算机检索 PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库,时间截止到 2021 年 1 月,纳入奥司他韦致神经精神不良事件的中英文病例报道,对文献进行筛选、数据归纳及统计。**结果** 最终纳入中英文文献 19 篇,22 例患者(男 10 例,女 12 例)。中位年龄 17 岁,其中 50% 为 18 岁以下儿童。多数患者无基础疾病,68.2% 的患者为联合用药,所有患者均无精神相关疾病史。不良反应表现为失眠、情绪异常、行为异常、幻觉、谵妄,严重者可出现自杀现象。68.2% 的患者在服药 2 d 内出现不良反应症状,时间最长在服药 4 d 后出现症状。主要的治疗措施是立即停药,7 例不良反应严重者使用抗精神病药物(主要为苯二氮䓬类),多数患者在停药 2 d 内症状均有所改善或消失,其中 3 例患者不良反应改善时间超过 10 d,中位累积药量 450 mg,最大累积药量 750 mg,最小累积药量 60 mg。不良反应关联性评价为肯定 1 例,很可能 18 例,可能 3 例。**结论** 神经精神事件是奥司他韦少见的不良反应,多表现为情绪异常、行为异常、幻觉、谵妄等,一般在用药 2 d 内发生,临床医生和药师应当主动告知患者及家属,发现精神异常现象应立即停药,及时就医,避免导致严重后果。

关键词: 奥司他韦; 精神异常; 不良反应; 系统回顾性分析; 苯二氮䓬类

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)12-2687-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.042

A systematic retrospective study and review of neuropsychiatric adverse events induced by oseltamivir

LI Jing, FANG De-min, ZHANG Jin-hong

Department of Pharmacy, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Abstract: **Objective** Systematic review and analysis the clinical characteristics of oseltamivir induced mental disorders to provide evidence and suggestions for clinical practice. **Methods** The PubMed, Embase, CBM, CNKI, VIP and WANFANG as databases were searched by computer. Until December 2020, both Chinese and English case reports of oseltamivir neuropsychiatric adverse events were included. Two researchers independently screened the literatures, summarized and statistically analyzed the data. **Results** A total of 19 literatures in Chinese and English were searched, including 22 patients (10 males and 12 females). The median age was 17, and 50% of them were children under 18 years of age. Most of the patients had no underlying diseases, 68.2% of the patients were given combined medication, and all the patients had no history of mental diseases. Adverse drug reaction performance is insomnia, abnormal mood, abnormal behavior, hallucination, delirium, serious person can appear suicide phenomenon. 68.2% of the patients developed adverse drug reaction symptoms within 2 days after taking the drug, and the longest time was 4 days after taking the drug. The main treatment was immediate discontinuation of drugs. Seven patients with severe adverse drug reaction were treated with antipsychotic drugs (mainly benzodiazepines). The symptoms of most patients improved or disappeared within 2 days after discontinuation of drugs, among which the adverse drug reaction improvement time of 3 patients was over 10 days. The median cumulative dose was 450 mg, the maximum cumulative dose was 750 mg, and the minimum cumulative dose was 60 mg. Adverse drug reaction correlation evaluation was positive in 1 case, big probable in 18 cases, and probable in 3 cases. **Conclusion** Neuropsychiatric events are rare adverse reactions of oseltamivir, mainly manifested as emotional abnormalities, behavioral abnormalities, hallucinations, delirium, etc., which generally occur within 2 days after administration of oseltamivir. Clinicians and pharmacists should take the initiative to inform the patients and their family members, and should immediately stop medication and seek medical advice when mental abnormalities are found to avoid serious consequences.

Key words: oseltamivir; mental disorder; adverse drug reaction; systematic retrospective study; benzodiazepines

收稿日期: 2021-06-10

作者简介: 李 菁 (1987—), 男, 主管药师, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: li351227007@163.com

奥司他韦是目前治疗流感的常用药物之一, 其可在体内转化为对流感病毒神经氨酸酶具有抑制作用的代谢物, 有效地抑制病毒颗粒释放, 阻抑甲、乙型流感病毒的传播^[1-2]。在《流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识》中指出, 磷酸奥司他韦可明显缩短流感疑似病例的持续时间, 减轻严重程度, 具有较好的安全性和耐受性^[3]。目前批准用于成人和 1 岁以上儿童的甲型和乙型流感治疗, 以及成人和 13 岁以上青少年的甲型和乙型流感的预防, 同时在 2014 年颁布的《人感染 H7N9 禽流感诊疗方案》中, 也推荐使用奥司他韦^[4]。

奥司他韦引起的神经精神不良事件 (neuropsychiatric adverse events, NPAEs) 是指流感患者在使用奥司他韦后, 可能会出现神经系统紊乱, 精神异常和意外伤害等症状^[5]。早期关于 NPAEs 报道多来源于日本, 如 2005—2007 年日本报道了多起 16 岁以下儿童服用奥司他韦后出现神经精神不良反应, 表现为谵妄、幻觉、精神错乱、行为异常、惊厥等, 甚至会导致死亡。韩国在 2009—2013 年 236 348 例精神异常患者中, 有 5 322 例可能与服用奥司他韦有关^[6]。而我国在此方面报道较少, 不少医师和药师对此不良反应尚无明确认识。为了广大医务工作者能够更好地认识 NPAEs, 本研究对国内外相关病例进行分析, 寻找其发病规律, 总结治疗经验, 提高临床工作者对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以 “oseltamivir” “mental disorder” “delirium” “neuropsychiatric” “abnormal behavior” “self harm” “adverse reaction” 等为关键词, 检索 PubMed (1966—) 和 Embase (1974—) 数据库, 以 “奥司他韦” “精神异常” “谵妄” “神经精神” “行为异常” “自残” “不良反应” 等为关键词, 检索中国生物医学文献数据库 (1978—)、中国知网 (1979—)、维普数据库 (1978—)、万方数据库 (1978—) 等数据库, 时间截至 2021 年 1 月。逐篇阅读, 排除综述、文章摘要、描述不清及重复的文献报道, 以及曾经有过精神病史的病例文献, 纳入奥司他韦致神经精神不良事件的中英文病例报道。

1.2 研究方法

2 位研究者独立进行文献检索并导入 Endnote X9, 仔细阅读文献并进行筛选, 将提取的病例数据录入 Excel 表, 如遇分歧阅读文献重新讨论解决,

仍不能解决由第 3 位研究者进行判断和仲裁。

文献未给与关联性评价的, 根据 WHO 国际药品不良反应监测合作中心药品不良反应因果关系评估标准及我国《药品不良反应报告和检测管理办法》(卫生部令 81 号)^[7]中关联性评价标准评价, 分为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、待评价、无法评价 6 个等级。

2 结果

2.1 文献的筛选和纳入

共检索出英文文献 93 篇, 中文文献 24 篇, 根据纳入及排除标准最终纳入文献 19 篇^[8-26], 其中英文 8 篇, 中文 11 篇, 共 22 例患者。

2.2 患者性别和年龄

涉及 22 例患者中男性 10 例, 女性 12 例, 中位年龄 17 岁[四分位差 (IQR) 6.75~66.25 岁]。根据世界卫生组织的年龄统计, 占比最高是儿童, 其次为老年、青年和中年, 具体见表 1。

表 1 奥司他韦致 NPAEs 患者的性别和年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of patients with oseltamivir induced NPAEs

性别	n/例				合计
	<18岁 (儿童)	18~44岁 (青年)	45~59岁 (中年)	≥60岁 (老年)	
男	5	0	0	5	10
女	6	2	2	2	12
合计	11	2	2	7	22

2.3 合并疾病与用药情况

所有病例患者在服用奥司他韦之前均无神经系统及精神科相关疾病, 并且在服用奥司他韦之前并未受到严重的精神刺激。22 例患者中, 合并基础疾病共 6 例, 其中单纯高血压 2 例, 高血压合并类风湿性关节炎 1 例, 慢性阻塞性肺疾病和肾病综合征各 1 例, 冠心病+高血压+糖尿病+慢性肾功能不全 1 例。15 例患者合并用药, 多是用于治疗上呼吸道感染的相关药品, 如阿奇霉素、左氧氟沙星、头孢曲松等常见的抗生素, 布洛芬、对乙酰氨基酚等解热镇痛药, 以及呼吸科常用药沐舒坦、特布他林、甲强龙和泼尼松等, 3 例患者合并使用中成药, 连花清瘟胶囊 1 例, 其余 2 例不详。

2.4 不良反应临床表现

临床表现为神经系统紊乱, 精神异常如失眠、烦躁、易怒、妄想甚至会出现自残、自杀等行为。

7例患者出现谵妄症状,2例患者出现躁狂症状,1例患者出现自残行为^[17],1例患者出现自杀念头^[10]。9例患者在出现不良反应后进行了头部影像学检查,所有检查均无异常,具体不良反应临床表现见表2。

2.5 患者单次剂量、不良反应发生时间及累积药量

成人和13岁以上青少年患者共14例,均采用奥司他韦说明书中规定剂量75 mg/次。13岁以下儿童患者共8例,单次30 mg^[18-19, 21]和45 mg^[18, 24, 25]患者各3例,单次60 mg^[17]和75 mg^[22]患者各1例。所有患者均为2次/d用药。

15例患者不良反应发生在2 d以内,7例患者超过2 d,2例患者^[9, 20]恢复时间最长达到4 d。中

位累积药量450 mg,最大累积药量750 mg,最小累积药量60 mg,见表2。

2.6 不良反应的处理及恢复时间

多数患者在发生不良反应后均停用奥司他韦,其中3例患者是在达到5 d治疗疗程后停药。15例患者未使用任何治疗措施自行恢复,7例患者使用抗精神病类药物(苯二氮卓类药物、利培酮、氟哌啶醇等)。绝大多数患者在停药及治疗2 d后,不良反应症状有所改善甚至消失,3例患者症状改善时间超过10 d,有1例患者的恢复时间不详,见表2。

2.7 不良反应关联性评价

肯定有关1例(4.5%)^[12],很可能有关18例(81.8%),可能有关3例(13.7%)。

表2 奥司他韦致NAPEs患者临床资料及不良反应(ADR)临床表现

Table 2 Clinical data and ADR manifestations of patients with NAPEs caused by Oseltamivir

文献	性别	剂量/mg	ADR 发生 时间/d	ADR 表现	处置措施	ADR 改善 时间	合并用药	头部影像 学检查	关联 性
Kohen ^[8]	男	75	2	用药2 d后出现烦躁、激动,有攻击性,意识混乱	停药+氟哌啶醇	停药2 d后意识恢复正常	无	无异常	很可能
Kruker 等 ^[9]	男	75	4	服药4 d后出现谵妄,偏执样改变	停药	停药1 d后消失	无	否	很可能
Chung 等 ^[10]	女	75	3	失眠、烦躁、易怒和冲动性自杀念头	5 d后停药,服用抗抑郁药	不详	无	否	很可能
Ho 等 ^[11]	女	75	1	服药第1天,兴高采烈,情绪易怒,自尊心膨胀,思想不集中,睡眠少,有“特殊力量”的错觉,与躁狂症相符	达到疗程后停药,丙戊酸钠+利培酮	停药30 d后消失	无	无异常	很可能
李铮等 ^[12]	女	75	2	幻觉,精神异常,情绪波动大,又哭又闹,即刻停药。4 d后再次服药,再次出现情绪恍惚,异常激动	停药	停药当日有改善	喜炎平+左氧氟沙星+奥硝唑+葛根素葡萄糖注射液	无异常	肯定
Yamamoto 等 ^[13]	女	75	3	服药3 d后出现喊叫,情绪激动,突然痛哭,出现妄想,视觉幻觉	停药+阿立哌唑+佐匹克隆	停药2 d后消失	水杨酰胺+对乙酰氨基酚+咖啡因+异丙嗪+噻拉米特+瑞巴派特	无异常	很可能
Morimoto 等 ^[14]	女	75	2	用药第2天夜里,给自己化妆,在房间内乱扔垃圾。用药3 d后突然离家出走,出现谵妄的症状如失眠,定向障碍,视觉幻觉,长期记忆障碍,异常行为,妄想,坚持自己怀孕	停药后先静注咪达唑仑后口服硝西泮	停药及应用苯二氮卓后症状消失,2周后完全康复	磷酸双氢可待因+氨溴索+苯丙哌林+阿奇霉素+克拉霉素	无异常	很可能

续表 2

文献	性别	剂量/mg	ADR 发生 时间/d	ADR 表现	处置措施	ADR 改善 时间	合并用药	头部影像 学检查	关联 性
杜方兵等 ^[15]	男	75	3	兴奋, 思维紊乱, 幻觉并在病房内随地大小便, 并谩骂攻击医护人员	停药	停药即改善, 2 d 后症状完全消失	头孢哌酮舒巴坦+阿奇霉素	无异常	很可能
姜珊等 ^[16]	男	75	3	谵妄, 意识混乱, 有视幻觉, 情绪低落, 强烈要求回家	停药	停药后未出现意识混乱, 改善时间不详	沐舒坦	否	很可能
康怡等 ^[17]	女	60	2	右手震颤, 出现自伤行为, 用铅笔尖扎自己手	停药	停药 24 h 内明显好转, 72 h 后正常	布洛芬混悬液+复方福尔可定糖浆+小儿豉翘清热颗粒+蓝芩口服液	否	很可能
赵熙婷等 ^[18]	男	45	2	出现烦躁失眠, 易哭闹等症	未停药, 体温控制后停药	停药后烦躁、失眠消失	美罗培南+甲泼尼龙+布地纳德+特布他林	否	很可能
	男	30	1	烦躁、易哭闹、入睡困难等情绪异常	停药	停药后未出现情绪异常	美罗培南+中药颗粒	否	很可能
曾娜等 ^[19]	男	30	1	服用首次剂量 10 h 后从睡眠中惊醒, 紧闭双眼, 握拳, 大叫无法控制, 出现躁狂症状。第 2 日 15 时、23 时, 转天夜里 3 时重复出现上述症状	停药	24 h 后意识清晰, 48 h 后躁狂症状完全消失	复方福尔可定口服液+对乙酰氨基酚口服混悬液	否	可能
Chen 等 ^[20]	女	75	4	用药第 4 天出现幻觉和中断性谵妄, 表现出不寻常行为	停药+地西泮	停药后精神症状逐渐好转, 10 d 后完全康复	注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠+甲强龙	否	很可能
祁献芳等 ^[21]	女	75	1	四肢麻木, 肌肉震颤, 运动障碍, 面容呆板	停药	2 d 后症状好转	布洛芬缓释胶囊+连花清瘟胶囊	无异常	很可能
	男	30	1	睡眠障碍, 大吵大闹	停药	2 d 后症状消失	无	否	很可能
桑媛等 ^[22]	女	75	1	首次服药 40 min 后出现头部胀痛欲裂, 恶心症状, 无呕吐。1.5 h 后出现情绪低落, 悲伤欲哭。之后继续服药期间一直情绪低落, 悲伤欲哭	停药	1 d 后症状消失	无	否	很可能
	男	75	1	首次服药当日夜间出现谵语, 无原因悲伤欲哭症状, 继续服药 2 日, 期间谵语症状消失, 但情绪一直低落, 悲伤欲哭症状持续	停药	1 d 后症状消失	无	否	很可能

续表 2

文献	性别	剂量/mg	ADR 发生 时间/d	ADR 表现	处置措施	ADR 改善 时间	合并用药	头部影像 学检查	关联 性
张红陶等 ^[23]	男	75	3	用药第 3 日患者兴奋, 性格改变, 高声谈论, 难入眠, 第 4 日兴奋持续	停药	停药当日夜间情绪正常, 安然入睡	氨氯地平+缬沙坦+美洛昔康+泼尼松+奥美拉唑, 丙种球蛋白+白蛋白	否	可能
赵倩等 ^[24]	女	45	2	用药 2 d 后, 出现吞咽时耳痛, 情绪激动易哭, 第 5 日夜间断出现谵妄 1 次	5 d 后停药	停药 3 d 后, 耳痛好转, 未发生谵妄	阿奇霉素干混悬剂+布洛芬混悬液	否	很可能
郝朵等 ^[25]	女	45	1	患者当日晚 10 点首次用药, 第 2 日凌晨 3 时出现幻觉, 谵妄, 胡言乱语, 自述有巨大的五颜六色物体压在身上, 第 3 日清晨再次出现幻觉	停药	停药 1 d 后, 未在出现精神异常现象	布洛芬混悬液	无异常	很可能
Fares 等 ^[26]	女	75	2	无缘无故害怕下床, 停药+氯硝西泮	停药+氯硝西泮	48 h 后恢复正常	头孢曲松+万古霉素+对乙酰氨基酚	无异常	可能

3 讨论

3.1 奥司他韦致 NPAEs

奥司他韦是抗流感病毒的一线药物, 其主要不良反应为胃肠道反应, 表现为恶心、呕吐、上腹部不适等, 而且随餐同服可大大减轻胃肠道反应。在 2007 年, 日本报道了 2 名青少年因服用奥司他韦而导致坠楼死亡后, 人们开始关注奥司他韦所引起的神经精神不良反应。在 2008 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 报道了 1999—2012 年全世界服用奥司他韦后出现精神异常症状 8 543 例, 并于当年 11 月警告, 奥司他韦可能引起精神错乱和幻觉等严重的不良反应, 甚至造成死亡, 特别是在儿童患者中^[27]。同年, 罗氏制药公司修改达菲说明书, 在“精神方面的不良反应事件”为副标题的信息和用药指南加入“药品上市后报告显示, 在服用达菲的流感患者中出现神经错乱、行为异常而导致伤害的不良反应, 以及一些致命的病例”^[28]。

3.2 奥司他韦致 NPAEs 发病机制

目前关于奥司他韦致 NPAEs 发病机制尚不明

确, 但是有一些不同的研究报道。有研究报道了抗体产生减少、肾脏疾病、高血糖、精神疾病和 QT 延长可能与服用奥司他韦的使用有关。临床和非临床证据研究表明, 在人流感病毒实验中, 推荐剂量的奥司他韦抑制促炎细胞因子, 如干扰素 γ 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 等, 这几乎完全抑制了人类流感病毒感染实验中的病毒脱落^[29], 并伴随着 T 细胞表面唾液酸糖磷脂 (神经节苷脂) GM1 水平的降低, GM1 由内源性神经氨酸酶调节以应对病毒攻击。因此, 使用奥司他韦后抗体产生和细胞因子诱导减少以及肾脏、代谢、心脏和长期精神障碍可能与抑制宿主内源性神经氨酸酶有关^[30]。Hama 等^[31]认为奥司他韦致异常行为与奥司他韦抑制了人类单胺氧化酶 (MAO-A) 有关。

3.3 奥司他韦致 NPAEs 与患者相关性

本研究显示, 奥司他韦致 NPAEs 与患者年龄有关, 与性别无关, <18 岁以下儿童占比最高 (50%), 其次为 ≥ 60 岁以上老人 (31.8%), 这可能与流感的流行病学特点有关, 流感传播速度快、传染性强,

感染人群多为老年人、儿童等身体免疫力较低的人群^[32]。同时有 2 项研究表明儿童和青少年更易出现 NPAEs: 1 项是 Morimoto^[33]证实幼年大鼠脑组织内奥司他韦的浓度远高于成年大鼠, 同时提出如果相同情况发生在人类的话, 这可能就是儿童和青少年使用磷酸奥司他韦后容易出现神经精神事件的源头; 另 1 项是 Takashima 等^[34]报道, 奥司他韦更容易引起小儿精神异常可能是由于小儿血脑屏障发育较成人不完善, 奥司他韦更容易进入脑内, 研究发现幼年猴大脑中奥司他韦浓度明显高于成年猴脑中奥司他韦的浓度, 并且随着猴年龄的增长, 脑内奥司他韦的含量逐渐降低。

Toovey 等^[5, 35]总结了 8 年内有关接受奥司他韦的 2 466 例患者的不良反应报告, 分析得出 16 岁以下儿童比成人更易发生, 且多发生于最初治疗 48 h 内, 并且多表现为行为异常和谵妄。7 例患者的发病时间在 3~4 d, 可见在服用奥司他韦的整个治疗期间均应警惕其发生 NPAEs。临床研究表明, 奥司他韦引起的 NPAEs 的发生率与给药剂量无明显相关性^[5]。本研究 22 例患者中, 最早发生 NPAEs 的患者在首次服用 30 mg 奥司他韦后的 10 h 出现^[19], 最晚 2 例患者在服用奥司他韦 4 d 后出现^[9, 20], 可见奥司他韦致 NPAEs 与用药量无关。

3.4 奥司他韦致 NPAEs 的治疗与恢复

口服奥司他韦出现神经精神不良反应后, 应立即停药, 一般情况下绝大多数患者可自行恢复^[23], 本研究的 22 例患者中有 15 例患者未使用任何治疗措施自行恢复。7 例患者使用药物治疗, 绝大多数来自于国外患者, 一般采用苯二氮草类药物, 或者其他抗精神病类药物如利培酮、氟哌啶醇等。多数患者在停药或者经药物治疗 2 d 后均可恢复, 这与国外文献报道一致^[8-9, 20]。

3.5 研究的局限性

本研究为回顾性研究, 无法获知奥司他韦致神经精神不良事件的发生率, 所纳入文献均来源于公开发表的病例报告, 原文献对于不良反应关联性评价大多不明确, 研究者根据我国药品不良反应报告和检测工作手册中的标准进行评价可能与实际情况存在偏倚。病例患者基础疾病及合并用药情况可能存在报道不详, 统计信息会有一些的差异, 希望广大医务工作者在发表病例报道时尽量详细描述病例患者的各个环节, 并且奥司他韦主要为门诊用药且用药时间最多为 5 d, 不良反应报告收集难度

大, 数据不全, 而我国的不良反应整体上仍以自主呈报为主, 漏报率仍然很高^[36]。另外, 本研究只纳入了中文和英文文献, 可能存在一定的发表偏倚。

4 结论

目前, 关于奥司他韦引起神经精神不良反应的发病机制尚未明确, 因此在实际应用过程中, 要求医生和药师要告知患者家属要密切关注患者的精神状态, 是否出现行为异常、自残、妄想等症状, 尤其是在治疗的 48 h 内以及老人和儿童等特殊人群, 发现异常及时停药并马上就医。

奥司他韦对流感病毒效果明确, 但是在非流感流行季, 主要以鼻病毒和冠状病毒为主, 流感病毒不到 5%^[37], 即使在流感流行季, 流感病毒的检出率也只在 30%左右^[38]。因此要求接诊医生要明确适应症, 在非流感流行季, 只有在确定为流感病毒感染时方可使用; 而在流感流行季时, 老人和儿童等高危人群在疑似为流感病毒感染时就可使用; 或在预防使用时, 也要严密监测患者的精神状态, Jefferson 等^[39]分析了 1 个 2.4 万人的临床试验后发现磷酸奥司他韦只是缓解流感症状, 作为预防流感使用时, 会增加患者精神障碍风险。同时医疗机构应加强不良反应治疗病例培训, 提高医务工作者安全用药意识, 发现问题及时上报, 保证患者用药的安全、合理、有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第 16 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 133.
- [2] 杨珍珍, 闫宇驰, 吴瑕, 等. 5 种清热解暑类中成药联合奥司他韦治疗小儿流感的 Meta 分析 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1523-1534.
- [3] 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]. 2016, 14(2): 124-130.
- [4] 陈耀宙, 陈华漫. 6 例人感染 H7N9 禽流感重症病例用药分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(1): 46-50.
- [5] Toovey S, Rayner C, Prinssen E, et al. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir [J]. *Drug Saf*. 2008, 31(12): 1097-1114.
- [6] Kang H R, Lee E K, Kim W J, et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with the use of oseltamivir: a nationwide population-based case-crossover

- study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(2): 453-461.
- [7] 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(第81号令) [S]. 2010.
- [8] Kohen I. Oseltamivir-induced delirium in a geriatric patient [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22(9): 935-936.
- [9] Kruker A T, Krause M. Oseltamivir-induced delirium [J]. *Ther Umsch*, 2010, 67(12): 613-615.
- [10] Chung S, Joung Y S. Oseltamivir (tamiflu) induced depressive episode in a female adolescent [J]. *Psychiatry Investig*, 2010, 7(4): 302-304.
- [11] Ho L N, Chung J P, Choy K L. Oseltamivir-induced mania in a patient with H1N1 [J]. *Am J psychiatry*, 2010, 167(3): 350.
- [12] 李 铮, 张玉凤, 傅得兴. 磷酸奥司他韦致精神异常 1 例 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(15): 1385-1386.
- [13] Yamamoto N, Inada T. Case of elderly patient who developed hallucinations upon administration of oseltamivir [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 69(5): 305-306.
- [14] Morimoto K, Nagaoka K, Nagai A, et al. Analysis of a child who developed abnormal neuropsychiatric symptoms after administration of oseltamivir: A case report [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 130.
- [15] 杜方兵, 杨万春. 口服磷酸奥司他韦引起严重精神症状 1 例并文献复习 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(12): 2327-2328.
- [16] 姜 珊, 侯原平, 孙倩美. 磷酸奥司他韦致老年人谵妄一例 [J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(12): 1362-1363.
- [17] 康 怡, 张东肃, 朱 莹. 磷酸奥司他韦颗粒致儿童自我伤害 1 例并文献复习 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(7): 81-82, 88.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Chen R, Fang Z, Huang Y. Neuropsychiatric events in an adult patient with influenza a (H3N2) treated with oseltamivir (Tamiflu): a case report [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 224.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 张红陶, 朱小华, 管 鹤, 等. 口服磷酸奥司他韦致老年患者谵妄 1 例并抗感染药物致精神异常文献学习 [J]. 医学美学美容, 2020, 29(5): 200.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Hoffman K B, Demakas A, Erdman C B, et al. Neuropsychiatric adverse effects of oseltamivir in the FDA adverse event reporting system, 1999-2012 [J]. *BMJ*, 2013, 347: f4656.
- [28] 罗氏制药公司修改达菲说明书 [J]. 今日药学, 2008(4): 20.
- [29] 尹 望. 磷酸奥司他韦对季节性流行病毒感冒患儿血清炎症因子水平的影响 [J]. 北方药学, 2017, 14(4): 70-71.
- [30] Hama R. The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2016, 48(9): 651-660.
- [31] Hama R, Bennett C L. The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(2): 148-160.
- [32] 何丽红. 为流行性感感冒患儿使用磷酸奥司他韦进行治疗的效果探究 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(14): 134-135.
- [33] Morimoto K, Nagami T, Matsumoto N, et al. Developmental changes of brain distribution and localization of oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802 in rats [J]. *J Toxicol Sci*, 2012, 37(6): 1217-1223.
- [34] Takashima T, Yokoyama C, Mizuma H, et al. Developmental changes in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of nonhuman primates: PET study with R-11C-verapamil and 11C-oseltamivir [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(6): 950-957.
- [35] Toovey S, Prinssen E P, Rayner C R, et al. Post-marketing

- assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: an updated review [J]. *Adv Ther*, 2012, 29(10): 826-848.
- [36] 汤智慧, 朱 曼, 郭代红, 等. 内分泌病区因药物不良反应入院的主动监测研究 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(12): 1066-1069.
- [37] 陆 权, 安淑华, 艾 涛, 等. 中国儿童普通感冒规范诊治专家共识(2013) [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(9): 680-686.
- [38] 石伟先, 彭晓旻, 韩莉莉, 等. 北京地区儿童急性上呼吸道感染病毒病原学调查 [J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(7): 1263-1265.
- [39] Jefferson T, Jones M A, Doshi P, *et al*. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(4): CD008965.

[责任编辑 高 源]