

DOI:10.19803/j.1672-8629.2021.03.11 中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1672-8629 (2021) 03-0260-05

## 奥氮平临床不良反应文献分析

赵泽青, 王瑞\*, 于盼盼, 乔平平 (漯河市中心医院药学部, 河南 漯河 462000)

**摘要:** **目的** 探讨奥氮平引起不良反应的规律及特点, 为临床安全合理用药提供依据。**方法** 检索中国知网、万方数据和维普网从建库至 2019 年 9 月 30 日有关奥氮平引发不良反应的文献报道进行回顾性分析。**结果** 共筛选出 82 篇有效文献, 104 例病例, 男女比例为 1:1.08, 年龄集中在 18~44 岁 (51 例, 49.04%)。奥氮平引起不良反应多发生在用药时间 2~7 d (33 例, 31.73%); 累及的系统 - 器官以中枢及外周神经系统 (56 例, 29.79%) 为主, 表现为迟发型肌张力障碍、不安腿综合征等症状, 其次为代谢和营养障碍 (33 例, 17.55%)。**结论** 临床应高度重视奥氮平的不良反应, 加强用药监护, 确保用药安全。

**关键词:** 奥氮平; 不良反应; 文献分析

### Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Olanzapine

ZHAO Zeqing, WANG Rui\*, YU Panpan, QIAO Pingping (Department of Pharmacy, Luohe Central Hospital, Luohe Henan 462000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the regularity and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by olanzapine so as to provide reference for safe and rational use of drugs. **Methods** CNKI, Wanfang and VIP databases were searched for literature related to ADR induced by olanzapine. The included articles were analyzed retrospectively. **Results** A total of 82 articles involving 104 patients were retrieved. The ratio of males to females was 1:1.08, and the age of most of these patients ranged from 18 to 44 (51 cases, 49.04%). Thirty-three of these patients (31.73%) had adverse reactions within 2 to 7 days of medication. The dominating systems or organs involved were the central nervous system (56 cases, 29.79%) as manifested by tardive dystonia and restless leg syndrome, followed by metabolic and nutritional disorders (33 cases, 17.55%). **Conclusion** Adverse reactions induced by olanzapine are worthy of attention. Drug use monitoring has to be strengthened to ensure drug safety.

**Key words:** olanzapine; adverse drug reaction; literature analysis

奥氮平为一种新型非典型类抗精神病药物, 有阻断五羟色胺 (5-HT<sub>2</sub>)、多巴胺 (D<sub>2</sub>)、胆碱能 (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>)、组胺 (H<sub>1</sub>) 受体、 $\alpha$  受体等作用以及拟  $\gamma$ -氨基丁酸能效应<sup>[1]</sup>, 对大脑边缘和中脑皮质有选择性作用, 它可快速缓解精神急性症状, 对其阴性症状及阳性症状均有显著性疗效, 并可改善患者的社会功能和认知功能, 能有效治疗精神分裂症, 同时对躁狂症、抑郁症、双向情感障碍、器质性精神障碍等一些非精神分裂症也有效<sup>[2]</sup>。随着研究的深入, 奥氮平的临床应用进一步扩大, 有关其药品不良反应 (ADR) 的报道也在增多。本文通过文献检索对奥氮平的 ADR 进行回顾性分析, 旨在发现和探讨奥氮平 ADR 的一般规律和特点, 供临床合理用药参考。

**作者简介:** 赵泽青, 女, 硕士, 药师, 临床药学。

\***通信作者:** 王瑞, 男, 主任药师, 医院药学。

E-mail: wr56116@163.com

260

### 1 资料和方法

以“奥氮平”“致”“引起”“不良反应”为关键词检索万方数据、中国知网及维普网有关奥氮平 ADR 的文献, 检索时间截止到 2019 年 9 月 30 日。剔除资料不详的报道、综述、重复报道、实验研究及译文文献, 按 ADR 的判断标准对病例进行筛选, 排除误服、超大剂量服用情况, 共收集到奥氮平致 ADR 相关文献 82 篇, 符合标准的病例 104 例。对纳入文献的 ADR 相关情况进行分析、归纳和总结, 分析奥氮平致 ADR 与患者性别、年龄、给药情况、ADR 发生时间等的关系。

### 2 结果

#### 2.1 患者基本情况

104 例奥氮平致 ADR 中, 男 50 例 (48.08%), 女 54 例 (51.92%)。最小年龄为刚出生 2 h 的新生儿, 最大 93 岁, 平均年龄 (40.7±19.0) 岁, 18~44 岁最多, 有 51 例 (49.04%) (表 1)。

表 1 ADR 患者的年龄与性别分布

年龄 /y	男	女	合计	构成比 /%
<18	3	8	11	10.58
18~44	28	23	51	49.04
45~59	11	15	26	25.00
60~74	5	6	11	10.58
≥ 75	3	2	5	4.80
合计	50	54	104	100.00

表 2 ADR 发生剂量分布

药物日剂量 /mg	例数	构成比 / %
2.5	1	0.96
5.0	28	26.92
7.5	2	1.92
10.0	37	35.58
12.5	3	2.88
15.0	15	14.42
20.0	17	16.36
30.0	1	0.96
合计	104	100.00

## 2.2 用药剂量与时间

104 例 ADRs 均为口服奥氮平片所致。在治疗时,奥氮平一般由小剂量开始,逐渐增加。出现 ADR 时最小给药剂量为 2.5 mg/d,最大剂量为 30 mg/d。除 1 例日剂量达 30 mg 外其余均在说明书建议的用法用量范围内(表 2)。ADR 发生时间最短是服药 2 h 后(阴茎持续勃起);最长者是在用药 10 年后发病(横纹肌溶解)。用药时间在 2~7 d(33 例)出现 ADR 占比最大(31.73%)(表 3)。

## 2.3 ADR 累及系统 - 器官及临床表现

奥氮平引起的 ADR 累及系统 - 器官主要有中枢及外周神经系统、代谢和营养障碍、血液系统、肌肉骨骼系统等,其中神经系统损害 56 例,占比最高(29.79%),主要表现为肌强直、意识障碍、不安腿综合征、大便失禁等,严重的有迟发性肌张力障碍、恶性综合征等(表 4)。

## 2.4 ADR 转归

所有 ADR 在采取减量、停药或换药,同时给予

表 3 ADR 发生时间分布

发生时间 /d	例数	构成比 / %
≤ 1	3	2.88
2~7	33	31.73
8~14	16	15.38
15~30	14	13.46
31~60	9	8.66
61~180	6	5.77
>180	23	22.12
合计	104	100.00

对症治疗等措施后,2 例抢救无效死亡(1 例心源性猝死、1 例噎食死亡);3 例迟发型肌张力障碍者仍未好转,症状持续存在;其余均症状好转或恢复正常。

## 3 讨论

### 3.1 性别、年龄对 ADR 的影响

从纳入分析的患者性别分布来看,男女比例为

表 4 ADR 累及系统与临床表现

累及系统 - 器官	例次	构成比 /%	临床表现 / 例次
中枢及外周神经系统	56	29.78	迟发性肌张力障碍(18)、恶性综合征(7)、肌强直(4)、大便失禁(4)、意识障碍(3)、不安腿综合征(2)、迟发性运动障碍(2)、意识丧失(2)、昏迷(2)、吞咽困难(2)、头晕(1)、癫痫大发作(1)、攻击性反应(1)、人格解体(1)、幻觉(1)、认知障碍(1)、嗜睡(1)、喉肌震颤(1)、噎食(1)、感觉异常(1)
代谢和营养障碍	33	17.55	低血钾(10)、水肿(9)、肌酸磷酸激酶升高(5)、体重增加(2)、高血糖(2)、低钠血症(2)、高尿酸血症(1)、淀粉酶增加(1)、低氯血症(1)
血液系统	24	12.77	鼻衄(5)、粒细胞减少(4)、白细胞减少(4)、白细胞增多(3)、血小板减少(3)、血小板增多(3)、单核细胞增多(1)、全血细胞减少(1)
肝胆系统	17	9.04	转氨酶升高(11)、肝功能异常(5)、脂肪肝(1)
心血管系统	14	7.45	心动过速(4)、胸闷(2)、室性心律失常(2)、低血压(2)、心悸(1)、胸痛(1)、QT 间期延长(1)、室性期前收缩(1)
肌肉骨骼系统	12	6.38	肌无力(10)、横纹肌溶解症(2)
泌尿系统	9	4.79	尿失禁(3)、血尿(2)、肌酐清除率降低(2)、排尿困难(1)、尿频(1)
皮肤及其附件	8	4.26	药疹(4)、瘙痒(4)
内分泌紊乱	6	3.19	乳房增生(2)、高催乳素血症(2)、乳房痛(2)
生殖系统	4	2.13	乳溢(2)、闭经(1)、阴茎异常勃起(1)
呼吸系统	3	1.60	咳嗽(1)、肺栓塞(1)、咽痛(1)
胎儿及新生儿损害	2	1.06	胚胎停止发育(1)、新生儿撤药性综合征(1)
合计	188	100.00	

1:1.08, 性别因素对不良反应的发生率影响不大。年龄在 18~44 岁有 51 例 (49.04%), 表明青壮年患者更易发生 ADR。

### 3.2 ADR 与发生时间关系

根据统计结果显示, 有 33 例 (31.73%) 在用药 2~7 d 发生 ADR, 提示在给药初期, 谨慎观察患者临床反应, 做到早发现、早解决, 避免严重 ADR 的发生。一般抗精神病药物都需要长疗程给药, 而 23 例 (22.12%) 患者在给药 6 个月以后发生 ADR, 最长的在长期用药 10 年后发生横纹肌溶解症<sup>[3]</sup>, 这可能与该患者既往患有糖尿病并伴有肾功能减退, 长时间服用产生蓄积中毒有关。提示临床用药对肾功能不全患者应剂量酌减, 并定期检查患者肾功能、肌张力及血清 CK 水平, 以防范药物对患者的损害。

### 3.3 ADR 累及系统 - 器官及临床表现

根据资料统计分析, 奥氮平 ADR 累及系统 - 器官主要有中枢及外周神经系统、代谢和营养障碍、心血管系统、血液系统及肝胆系统等损害。其中奥氮平对于神经系统的损害较多见, 主要表现为肌强直、意识障碍、大便失禁和不安腿综合征等, 严重的有迟发型肌张力障碍、恶性综合征、嗜食等。不安腿综合征为首次报道, 其为剂量相关性 ADR, 将奥氮平晚间的剂量减小后, 症状随之消失, 发生机制可能与奥氮平的多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗作用影响其正常代谢有关<sup>[4]</sup>。其次为营养和代谢障碍, 以低血钾、水肿、血糖升高、体重增加、低钠血症及低氯血症等为主, 其中低血钾发生比例最高, 低钠血症与低氯血症为首次报道。目前奥氮平引起低血钾的机制尚不明确, 可能通过干扰糖代谢致糖原在肌细胞内堆积, 通过渗透作用, 使钾进入细胞内, 造成血钾降低; 或药物干扰了血钾肠道功能导致钾丢失过多有关<sup>[5]</sup>。在使用奥氮平治疗时, 一旦发现血钾降低, 应及时停药补钾对症治疗, 防止心律失常、猝死等严重不良事件发生, 保证医疗安全。奥氮平引起的低钠、低氯血症可能与奥氮平阻断多巴胺 D<sub>2</sub> 受体的同时轻度抑制抗利尿素, 引起轻度多尿, 继之口渴、多饮, 多饮引起低钠、低氯有关。而低钠血症可进一步引起低血钾、认知损害、昏迷、癫痫发作等严重后果<sup>[6]</sup>, 故建议临床上在应用奥氮平时应定期监测患者的电解质水平, 发现异常应及时应对或换用其他抗精神病药物。

奥氮平引起的其他 ADR 还有粒细胞减少、白细胞减少或增多、血小板减少或增加、鼻衄等血液系统损害; 转氨酶升高、肝功异常等肝胆系统损害; 心动过速、胸闷、室性心律失常、低血压等心血管系统损害; 横纹肌溶解症等肌肉骨骼损害; 药疹等皮肤及其附件损害; 尿失禁、血尿、肌酐清除率降低等泌尿系统损害; 乳房增生、高催乳素血症、乳房痛等内分泌紊乱等。

### 3.4 严重 ADR 临床表现及发病机制

**3.4.1 迟发型肌张力障碍** 近年来时有文献关于奥氮平致迟发型肌张力障碍 (TDt) 的个案报道, 临床多表现为斜颈、眼睑痉挛、张颌肌张力障碍、躯干倾斜、步态不稳等。其中男性 9 例, 女性 9 例, 年龄分布 16~47 岁, 多为青壮年。服用剂量均为常规治疗量。TDt 发生时间为 4 h~5 年, 可发生于任何用药时间, 无“安全期”。18 例通过换药对症治疗 3 例症状未消失, 其余均逐渐缓解<sup>[7-8]</sup>。Sun 等<sup>[9]</sup>也曾对 12 例抗精神病药物所致 TDt 进行 2~28 年随访研究, 结果发现尽管换用多种药物治疗, 无一例恢复, 提示 TDt 常持续存在。由于 TDt 治疗困难, 症状常持续存在, 造成残疾, 因此提示临床使用过程中应时刻注意, 尽力预防, 以免让患者无端罹患 TDt 这种持续终身的疾病。

**3.4.2 恶性综合征** 奥氮平致恶性综合征 (NMS) 7 例。恶性综合征 NMS 的发生率为 0.1%~1%, 死亡率高达 20%~30%<sup>[10]</sup>。其症状复杂不典型, 常常出现多系统严重症状, 严重可致多脏器功能衰竭<sup>[11]</sup>。发病机制目前尚无定论, 可能与奥氮平阻断多巴胺受体有关, 高龄、精神状态、激素水平、用药不规律、换药过快及合并用药等是其危险因素<sup>[10-15]</sup>。NMS 发病后均迅速停用奥氮平, 同时予大剂量补液促排泄、护肝、降酶、改善微循环、预防感染等支持治疗, 7 例 ADR 均逐渐好转至恢复正常。由于 NMS 起病迅速, 病情变化快, 临床上很难第一时间诊断, 因此用药过程中应密切观察患者精神状态, 提高对 NMS 的警觉性, 做到早期确诊、及时治疗, 减少病死率。

**3.4.3 嗜食** 嗜食是精神科严重而常见的意外事件之一, 发生迅速, 死亡率高。此次统计中有 1 例连续服用奥氮平常规剂量 2 年半后突发嗜食最后抢救无效死亡病例<sup>[16]</sup>, 其原因可能为奥氮平的锥体外系反应、肌张力障碍和吞咽困难等 ADR, 导致患者的



吞咽肌群运动不协调, 吞咽反射功能丧失, 进食时使食物误入气管发生窒息。突发噎食时, 立即采取“一抠二置”的方法或海姆立克急救法(Heimlic 手法), 有效清除呼吸道的堵塞物是抢救的主要内容和方法<sup>[17]</sup>。临床应加强对患者噎食的风险管理, 提高防范意识, 做好应急处理措施, 以防意外发生。

**3.4.4 胎儿及新生儿损害** 统计发现 1 例新的胚胎停止发育严重 ADR<sup>[18]</sup>。有综述文献表明奥氮平能够引起以肥胖为主的代谢紊乱, 增加食欲导致体质量增加, 母亲肥胖可致叶酸缺乏, 从而增加胎儿神经管缺陷的风险<sup>[19]</sup>。近年有调查研究发现口服奥氮平片常规剂量的孕妇, 有胎儿致畸、自然流产的报道, 但 ADR 发生率与对照组相比无统计学差异<sup>[20]</sup>。美国食品药品监督管理局(FDA)规定奥氮平孕期用药分级为 C 级<sup>[21]</sup>, 临床应用也相对安全<sup>[22]</sup>, 但这不能回避孕妇口服奥氮平对胚胎发育的影响。临床用药应对妊娠女性进行风险评估后谨慎使用, 如必须使用应从最小剂量开始, 缓慢加药, 单独用药, 避免与锂盐合用, 同时在孕期及时、规范地产检监测, 有效预防 ADR 的发生。另外资料显示奥氮平对新生儿有潜在的毒性反应。奥氮平具有很高的胎盘通过率, 使胎儿也产生对该药物一定程度的依赖, 在患儿出生后, 由于其血药浓度下降, 从而出现明显哭闹、哭声尖、不易安抚、反射增强、肌张力增高等一系列神经系统症状和体征, 可予以苯巴比妥钠静脉注射镇静治疗<sup>[23]</sup>。提示临床对于孕晚期的孕妇选用奥氮平进行抗精神病治疗时有新生儿撤药综合征发生的潜在风险, 需注意防范。

**3.4.5 心律失常** 服用非典型抗精神病药物的患者因心脏疾病而猝死的风险是未使用该类药物患者的两倍, 主要是由于抗精神病药物可引发患者心脏的自主神经异常活动从而诱发心血管疾病<sup>[24]</sup>。服用奥氮平致心血管系统严重 ADR 以心律失常多见, 临床表现为室性早搏、室性期前收缩、室性心动过速等。研究显示长期使用奥氮平的患者心血管系统损害发生率是普通人群的 2~3 倍, 且大剂量用药可能直接损害心肌<sup>[25]</sup>。动物研究也表明高浓度奥氮平可延长心肌细胞的复极时间, 有降低血管张力和抑制心肌收缩的作用<sup>[26]</sup>。而本文收集的病例均是在使用常规剂量后发生 ADR, 停药后大多数 ADR 症状消失, 1 例抢救无效死亡。口服正常剂量奥氮平引起心

源性猝死未见国内外案例报道, 本例患者口服治疗量奥氮平 5 mg, 2 次/d, 3 d 后出现快速心律失常, 血压下降, 在较短时间内死亡, 怀疑与其肝、肾结构存在炎症病灶, 使肝代谢、肾排泄奥氮平能力下降, 导致奥氮平在体内蓄积中毒有关<sup>[27]</sup>。提示临床对于肝肾功能不全患者应慎用, 并定期进行血药浓度监测, 有胸闷、心悸等症状时要及时复查心电图, 如果出现心律失常, 应减药、停药或换药, 并密切观察, 避免 ADR 发生。

#### 4 结语

奥氮平致 ADR 涉及多个器官或系统, 可发生迟发性肌张力障碍、恶性综合征、噎食、胚胎停止发育、心律失常等严重 ADR。临床使用应严格掌握其适应症和注意事项, 用药过程中需监测患者血常规、电解质水平、肝肾功能、心电图、精神症状等指标; 对于妊娠妇女应综合评估用药风险, 小剂量单独用药; 与镇静类药物联合应用应密切观察患者精神状态; 加药速率应缓慢, 加药过程中更需密切关注有无 ADR 临床表现, 一旦出现应尽早诊断, 及时调整剂量停药, 并给予对症治疗以确保患者用药安全。

#### 参考文献

- [1] Yu DS. The transmitter effects and adverse reactions of Olanzapine[J]. Shandong Archives of Psychiatry (山东精神医学), 2004, 17(1): 51-53.
- [2] Kang XM. Clinical application of olanzapine in psychiatry and its adverse reactions[J]. Journal of Psychiatry (精神医学杂志), 2010, 23(3): 235-237.
- [3] Wu Q, Qiao CY, Yin LH, et al. Olanzapine-induced rhabdomyolysis: a case report[J]. Guangdong Medical Journal (广东医学), 2015, 36(8): 1148.
- [4] Zhang HS, Xu GL. Olanzapine-induced restless leg syndrome: two cases report [J]. Journal of Psychiatry (精神医学杂志), 2012, 25(3): 214.
- [5] Pang JC, Zhang XX, Li GJ. Literature review on hypokalemia induced by olanzapine [J]. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment (中国药物滥用防治杂志), 2014, 20(5): 304-305.
- [6] Duan N, Liang RH, Liu CX, et al. Hyponatremia and hypochloremia caused by olanzapine: a case report [J]. Sichuan Mental Health (四川精神卫生), 2014, 27(4): 372.
- [7] Sun ZX, Yu XF. Diagnostic features and literature review of olanzapine-induced tardive dyskinesia[J]. Chinese Journal of Diagnostics (Electronic Edition) (中华诊断学电子杂志), 2018, 6(4): 260-263.
- [8] Sun ZX, Wang XL. Case report of refractory tardive dyskinesia induced by olanzapine[J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2014, 26(1): 51-53.
- [9] Sun ZX, Yu XF. Clinical characteristics and follow-up study of 12 patients with tardive dyskinesia caused by antipsychotics[J]. China Licensed Pharmacist (中国执业药师), 2012, 9(4): 3-6.
- [10] Hu W, Xu L, Gao CY. A case of malignant syndrome caused by olanzapine[J]. Journal of Clinical Psychiatry (临床精神医学杂志), 2016, 26(3): 208.
- [11] Tian HJ, Zhang J, Liu Y. A case of malignant syndrome caused by olanzapine[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis (中国实验诊断学), 2017, 21(7): 1126-1127.
- [12] Fang XY, Jang XY, Xu Q. A case of malignant syndrome caused by olanzapine[J]. Journal of Clinical Psychiatry (临床精神医学杂志),

2011, 21(6): 370.

- [13] Yang Y, Dong LP, Tong P, et al. Malignant syndrome after taking olanzapine in the postpartum period: a case report[J]. Medical Journal of Chinese People's Health (中国民康医学), 2012, 24(23): 2945-2946.
- [14] Ma Y, Mao YM, Huang JZ. A case report of malignant syndrome caused by low-dose psychotropic drugs[J]. Shanghai Archives of Psychiatry (上海精神医学), 2008, 20(6): 369.
- [15] Zhu YL. A case of malignant syndrome caused by treatment dosage of olanzapine[J]. China Pharmaceuticals (中国药业), 2010, 19(9): 71.
- [16] Cao J, Xu SQ, Zhang Y, et al. A case of choking death caused by olanzapine[J]. Chinese Journal of Psychiatry (中华精神科杂志), 2013, 46(1): 17.
- [17] Fang C, Fang HJ, Su DC. Causes and prevention and emergency treatment of choking in psychiatric patients[J]. Chinese Journal of Nursing Education (中华护理教育), 2013, 10 (5): 217-218.
- [18] Sun Y, Li ZY. A case of olanzapine treatment of the same schizophrenia patient twice causing embryonic development to stop[J]. Journal of International Psychiatry (国际精神病学杂志), 2015, 42(4): 143-144.
- [19] Lu TT, Meng HQ, Fu YX, et al. The safety of atypical antipsychotics during pregnancy[J]. Sichuan Mental Health (四川精神卫生), 2015, 28(5): 467-469.
- [20] Cheng J, Wang AQ, Zhu QY. Effects of oral antipsychotic drugs on growth and development of offspring during pregnancy[J]. Medical Journal of Chinese People's Health (中国民康医学) 2017, 29(15): 5-9.
- [21] FDA Drug Safety Communication. Antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns [EB/OL]. (2011-02-22)[2017-06-02]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm>.
- [22] Li YM, Yang YT. Clinical analysis of olanzapine in the treatment of mental illness complicated with pregnancy[J]. Medicine and Pharmacy of Yunnan (云南医药), 2016, 37(1): 79-81.
- [23] Huang JH. A case of neonatal withdrawal syndrome caused by olanzapine [J]. Central South Pharmacy (中南药学), 2017, 15(12): 1800-1801.
- [24] Zhang DL, Lyu L, Yao P, et al. Analysis of 183 cases of adverse drug reactions induced by atypical antipsychotropic drugs[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2017, 14(2): 109-112.
- [25] Xu JJ, Dake Q, Cui DH. Research progress of metabolic disorders and cardiovascular diseases induced by olanzapine[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases (中国神经精神疾病杂志), 2016, 42(5): 303-306.
- [26] Morissette P, Hreiche R, Mallet L, et al. Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current [J]. J Psychopharmacol, 2007, 21(7): 735-741.
- [27] Shao JL. Sudden cardiac death caused by oral administration of olanzapine: a case report[J]. Chinese Journal of Forensic Sciences (中国司法鉴定), 2015, 2(79): 121-122.

(收稿日期: 2020-01-20 编辑: 杨帅)

—————  
(上接第 259 页)

(临床和实验医学杂志), 2014, 13 (2): 99-102.

- [11] Li QF, Liu H, Zhang DD, et al. Analysis and suggestions on risk of ribavirin in children [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2018, 15 (2): 83-89.
- [12] Wang NN, Han F. Meta analysis of oseltamivir in the treatment for hand-foot-mouth disease in children [J]. Journal of Mudanjiang Medical University (牡丹江医学院学报), 2019, 20 (1): 27-32.
- [13] Yang GL. Research progress of oseltamivir phosphate granules in the treatment of hand foot mouth disease [J]. Chinese and Foreign Medical Research (中外医学研究), 2018, 16 (18): 186-188.
- [14] Su PY, Liu YT, Chang HY, et al. Cell surface sialylation affects binding of enterovirus 71 to rhabdomyosarcoma and neuro-blastoma cells[J]. BMC Microbiology, 2012, 12(1): 162.
- [15] Adhisivam B, Venkatesh C. Oseltamivir for hand, foot and mouth disease[J]. Indian Pediatr, 2015, 52(8): 716.
- [16] Zhou H, Xu N, Zhang X, et al. Data analysis of oseltamivir adverse reactions in 55 cases[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2019, 16 (7): 420-424.
- [17] Li QZ, Wang YL, Yang L. Curative effect observation of recombinant human epidermal growth factor in treatment of oral ulcer in children with hand-foot-mouth disease[J]. Journal of Pediatric Pharmacy (儿科药学杂志), 2015, 21 (8): 17-20.
- [18] Wang XR, Pan SP, Mai XL. Effect of recombinant human epidermal growth factor on oral ulcer in children with hand foot mouth disease[J]. China Foreign Medical Treatment (中外医疗), 2014, 81 (20): 118-119.
- [19] Zheng DC, Lin JY, Xu CL. Clinical efficacy of recombinant human epidermal growth factor in the treatment of oral ulcer in children with hand foot mouth disease [J]. Journal of Qiqihar University of Medicine (齐齐哈尔医学院学报), 2017, 38 (15): 1790-1792.
- [20] Cao LY. Evaluation of the clinical efficacy of cefprozil in the treatment of children with acute respiratory tract infection [J]. Journal of Qiqihar University of Medicine (齐齐哈尔医学院学报), 2015, 37 (3): 362-363
- [21] Li Y. Comparison of the clinical efficacy of cefprozil and azithromycin in the treatment of mild to moderate community-acquired respiratory tract infection in children [J]. Anti-infection Pharmacy (抗感染药学), 2016, 13 (5): 1150-1151.
- [22] Zheng BQ, Wu HY. Kai yatai spray in the treatment of hand foot mouth disease in children [J]. Chinese and Foreign Medical Research (中外医学研究), 2018, 16 (21): 157-159.
- [23] Wang P, Pi YS. Effect evaluation of pudilan xiaoyan oral liquid in the treatment of children with hand foot mouth disease [J]. Clinical Research (临床研究), 2018, 26(10): 140-141.
- [24] Liang Z. Clinical effect of Pudilan antiphlogistic oral liquid combined with Kaihoujian spray in children with HFMD [J]. Medical Innovation of China (中国医学创新), 2018, 15 (13): 76-78.
- [25] Yan YB, Ding Y, Han SS. Experts' suggestion on Jinlian Qingre Paoteng Pian in the treatment of hand-foot-mouth disease[J]. Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine (中医儿科杂志), 2019, 15 (3): 93-96.

(收稿日期: 2019-11-25 编辑: 杨帅)