

小儿反复呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南

中华中医药学会儿科分会临床评价学组*

摘要:《儿科常见疾病中药新药临床试验设计与评价技术指南》是中华中医药学会儿科分会临床评价学组制定的、指导儿科中药II、III期临床试验和上市后有效性再评价方案设计的、具有病种特色的系列临床评价技术指南,旨在推动儿科中药临床试验设计与评价水平的提高,并为临床提供安全有效的儿童用药。采用世界卫生组织(WHO)推荐的“共识会议法”和美国国立卫生研究院(NIH)发展共识方案(GPP)有关原则,国内全部18个国家药物临床试验机构中医儿科专业的临床儿科专家以及国内相关临床评价专家参加了急性上呼吸道感染、急性支气管炎、支气管哮喘、反复呼吸道感染、厌食、轮状病毒性肠炎、注意缺陷-多动障碍、抽动障碍、遗尿症、手足口病、湿疹11个儿科常见病种指南的起草或多次提出修改建议,历经3年反复完善,最终形成共识,并由中华中医药学会儿科分会于2013年10月发布。本指南从研究背景、研究目标、总体设计、诊断标准、受试者的选择、给药方案、安全性评价、有效性评价、试验流程、数据管理与统计分析、质量保证、相关伦理学要求、试验结束后的医疗措施、资料保存等方面阐述了小儿反复呼吸道感染中药新药临床试验的设计与评价技术要点,期望能为申办者与研究者在临床试验方案设计中提供指导。

关键词: 中药新药; 小儿反复呼吸道感染; 临床评价; 技术指南

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)03-0238-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.03.002

Guideline on evaluation of new drug of Chinese materia medica for treatment of recurrent respiratory tract infections in children

Clinical Evaluation Unit, Pediatric Branch of China Association for Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The series of *Guideline on Evaluation of Chinese Materia Medica for Treatment of Common Disease in Children* were issued by Clinical Evaluation Unit, Pediatric Branch of China Association for Traditional Chinese Medicine. It is developed to assist applicants during the development and re-evaluation of pediatric medicine, in order to provide the safer and better medicines for children. The guidelines were developed by all 18 clinical trial institutions of traditional Chinese medicine (TCM), utilized the "consensus meeting method", which was recommended by WHO, and the consensus development program (GPP) principles of National Institutes of Health (NIH). It involved phases II and III to post marketing re-evaluation in 11 kinds of pediatric diseases, such as acute upper respiratory infection, acute bronchitis, bronchial asthma, recurrent respiratory tract infections (RRTI), anorexia, rotavirus gastroenteritis, attention-deficit/hyperactivity disorder, tic disorders, enuresis, hand-foot-and-mouth disease, and eczema. It spent three years from the first draft to the last version, after repeated revise, it was eventually released by CACM in October 2013. This RRTI Guideline intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of acute bronchitis in children. The elaboration included possible claims, clinical study design, patients' selection, endpoints, safety observation, as well as other significant points. It aims at providing the possible guidance for sponsor and investigators of clinical trial.

Key words: new drugs of Chinese materia medica; recurrent respiratory tract infections in children; clinical evaluation; guideline

1 制定依据

根据《药物临床试验质量管理规范》(2003)^[1]、《药品注册管理办法》(2007)^[2]、《中药注册管理补充规定》(2008)^[3]、《ICH 药品注册的国际技术要求》^[4]、《反复呼吸道感染的临床概念和处理原则》(2008)^[5]、《儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识》

(2010)^[6]、《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[7]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[8]等制定本指南。

2 范围

本指南制订了小儿反复呼吸道感染临床试验设计与评价技术要点,适用于小儿急性上呼吸道感染

收稿日期: 2014-04-26

基金项目: 国家重大新药创制项目——“儿科中药新药临床评价研究技术平台规范化建设”(2011ZX09302-006-03)

*通信作者: 马融, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿科中药的临床研究。E-mail: yfyjdb@163.com

中药品种的Ⅱ、Ⅲ期临床试验设计, 也可作为Ⅳ期临床试验及上市后有效性再评价研究设计提供参考。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 上呼吸道感染

小儿时期常见的疾病。上呼吸道包括鼻、副鼻窦、咽、咽鼓管、会厌、喉。环状软骨以上为上呼吸道。上呼吸道感染主要包括鼻、咽、喉部的感染, 临床一般统称为上感^[9]。

3.2 下呼吸道感染

环状软骨以下为下呼吸道。下呼吸道感染主要包括急性气管-支气管炎、慢性支气管炎、肺炎、支气管扩张^[9]。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 反复呼吸道感染(RRTI)指1年以内发生上、下呼吸道感染的次数频繁, 超出正常范围(7~10次以上)^[10]。临床常表现为反复不断地发生感冒、扁桃体炎、支气管炎、肺炎等。若治疗不当或治疗不彻底, 呼吸道感染反复发生, 既容易诱发他病, 又可导致慢性消耗, 损及其他器官及系统免疫功能, 使病情日趋复杂, 严重影响患儿的健康及生长发育。

本病多发生于学龄前儿童。随着年龄的增长, 发病率呈逐年降低趋势。其病因复杂, 多数认为免疫功能低下是RRTI主要病因, 在症状缓解期应用免疫调节剂及补充微量元素, 仍是目前西医学治疗本病的主要方法。RRTI的发病特点, 一是病程较长, 每次上呼吸道感染可达10d以上(健康儿一般5~7d), 下呼吸道感染可达3周以上(健康儿一般为2周); 二是呼吸道感染反复发作, 有的1次未愈, 接着下次感染, 有的初期是上呼吸道感染, 很快发展为下呼吸道感染; 三是经治疗后, 有的临床症状虽好转, 而肺部病灶很难消失。

4.1.2 品种的前期工作基础 综述品种药理学、药效学、毒性、临床、文献(同类产品及药物组成)研究情况, 尤其是对幼年动物和不同年龄段儿童的安全有效性情况, 从中发现对本次临床试验有价值的信息, 分析品种对人体的可能危险与受益。

4.2 研究目标

4.2.1 研究计划 小儿反复呼吸道感染中药新药品种的开发, 一般要经历有效性的探索和确证两个阶段, 每个阶段都可能设计一个或多个临床试验。因

此, 制定研发策略, 做好顶层设计, 对于品种的成功开发都非常重要。

治疗本病的中药新药, 多属于第6、7、8类, 既往有儿童用药经验, 一般不需要按儿童、婴儿分别设计探索性试验。

4.2.2 试验目的与观察指标 减少发病次数、缩短病程、减轻急性感染期病情, 以及改善非急性感染期中证候等, 均可作为中药品种有效性评价的主要目的。其安全性评价, 应结合品种的前期安全性研究数据及本病高发于学龄前儿童的特点, 合理选择观察指标。

4.3 试验总体设计

4.3.1 对照 本病一般病情不严重, 非感染期不治疗或延迟治疗不至于产生不良后果, 急性感染期可规范治疗, 建议Ⅱ、Ⅲ期临床试验采用安慰剂对照。必要时可以选择免疫调节剂作为阳性对照药。至于中药制剂, 目前尚缺乏经过随机双盲、安慰剂对照临床试验证实安全有效的药物, 即便选用也应进行优效设计。

4.3.2 随机与分层 建议采用区组(分段)随机法。儿童临床试验的分层因素要是年龄, 建议按照用药的年龄段进行分层随机设计, 保证组间均衡。

4.3.3 盲法 为解决偏倚, 原则上应采用双盲法, 当不同剂型的药物比较时, 可以采用双/单模拟技术解决受试药物与对照药物如外观、口感等方面存在的差异, 保证盲法的实施。未设计盲法者, 应说明理由或拟采取的控制偏倚措施。

4.3.4 多中心 需要在多中心(至少3家)同期进行, 具备地域代表性。

4.3.5 检验类型 根据试验阶段和对照药品的不同, 可以选择差异性检验、优效检验或非劣效检验。

4.3.6 样本量估算 确证性试验需要估算有效性评价所需的样本量。样本量的估算, 除了设定一、二类错误的允许范围外, 还要根据临床意义, 确定非劣效/优效界值。同时, 需要该品种或其同类品种前期临床研究数据的支持。样本量的最终确定, 应结合《药品注册管理办法》^[2]和《中药注册管理补充规定》^[3]有关最小例数的规定。

4.4 诊断标准

4.4.1 西医诊断标准 根据中华医学会儿科学分会呼吸学组及中华儿科杂志编辑委员会修订的《反复呼吸道感染的临床概念和处理原则》^[5], 鉴于呼吸道感染发病具有明显的季节性, 明确提出诊断所需

的时间段应为1年,并将下呼吸道感染(肺炎和气管-支气管炎)单独计算次数用于诊断。

小儿反复呼吸道感染判断条件见表1。需要说明的是:(1)两次感染间隔时间至少7d以上。(2)若上呼吸道感染次数不够,可以将上、下呼吸道感染次数相加,反之则不能。但若反复感染足以下呼吸道感染为主,则应定义为反复下呼吸道感染。(3)确定次数须连续观察1年。(4)反复肺炎指1年内反复患肺炎 ≥ 2 次,肺炎须由肺部体征和影像学证实,两次肺炎诊断期间肺炎体征和影像学改变应完全消失。

表1 小儿反复呼吸道感染判断条件

Table 1 Judgement condition of RRTI in children

年龄/岁	反复上呼吸道感染/ (次·年 ⁻¹)	反复下呼吸道感染/(次·年 ⁻¹)	
		反复气管支气管炎	反复肺炎
0~2	7	3	2
2~5	6	2	2
5~14	5	2	2

4.4.2 中医辨证标准 参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[7]。①肺脾气虚证:主症,反复外感。兼症,面黄少华;形体消瘦;肌肉松软;少气懒言;气短;食少纳呆;口不渴;多汗,动则汗;大便溏薄。舌脉指纹,舌质淡;苔薄白;脉无力,指纹淡。主症必备,兼症4项,参考舌脉指纹,即可辨证。②营卫失调证:主症,反复外感。兼症,恶风寒;面色少华;四肢不温;多汗易汗;汗出不温。舌脉指纹,舌淡红;苔薄白;脉无力,指纹淡红。主症必备,兼症2项,参考舌脉指纹,即可辨证。③脾肾两虚证:主症,反复外感。兼症,面色萎黄或面白少华;形体消瘦;肌肉松软;鸡胸龟背;腰膝酸软;形寒肢冷;四肢不温;发育落后;喘促乏力;气短,动则喘甚;少气懒言;多汗易汗;食少纳呆;大便溏烂;五更泄泻;夜尿多。舌脉指纹,舌质淡,苔薄白;脉沉细无力。主症必备,兼症8项,参考舌脉指纹,即可辨证。④肺脾阴虚证:主症,反复外感。兼症,面白颧红少华;食少纳呆;口渴;盗汗自汗;手足心热;大便干结。舌脉指纹,舌质红,苔少或花剥,脉细数或指纹淡红。主症必备,兼症3项,参考舌脉指纹,即可辨证。

4.5 受试儿童的选择

4.5.1 入选标准 ①符合小儿反复呼吸道感染西医诊断和中医辨证标准。②年龄:RRTI高发于幼儿和学龄前儿童,入选年龄可限定在2~6岁,也可以

扩展至为1.5~12岁。③病程:因诊断和评价的需要,病程至少1年。为稳定基线指标,入组时应选择非急性感染期患儿,且急性感染期恢复后至少1周。④知情同意过程符合规定,法定代理人或与受试儿童共同签署知情同意书。

4.5.2 排除标准 ①患有原发性免疫缺陷病、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、先天性呼吸道畸形、先天性心脏病、先天纤毛不动综合征、胃食管返流症(GERD)等严重的原发病的呼吸道感染儿童应予以排除。②阳性对照药等上市药物,明确描述的不良反应及合并疾病禁忌症等应排除。③近1年内用过免疫抑制剂或免疫增强剂患儿,以及服用其他治疗反复呼吸道感染药物者,应评估这些药物对呼吸道感染发病和病情的影响,一般也应排除。④合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病。⑤对试验药物或其成分过敏。⑥根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变或情况,如生活环境不稳定,交通不便等易造成失访的情况。

4.5.3 受试儿童退出(脱落)标准 ①研究者决定退出:a出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应停止试验者。b试验过程中,患者罹患其他疾病,影响疗效和安全性判断者。c受试儿童依从性差(试验用药依从性 $< 80\%$,或 $> 120\%$),或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者。d各种原因的中途破盲病例。e随机化后,发现严重违反纳入标准或排除标准者。②受试儿童自行退出:a无论何种原因,患者不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求而中止试验者;b受试儿童虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访者。

4.5.4 临床试验的中止 指临床试验尚未按计划结束,中途停止全部试验。试验中止的目的主要是为了保护受试儿童权益,保证试验质量,避免不必要的经济损失。①申办者、研究者可以中止1项临床试验,但应阐明理由,并通知有关各方。伦理委员会可以终止或暂停已批准的临床试验。国家食品药品监督管理局可以撤销药品临床研究批件。②中止1项临床试验的理由:a试验中发生严重安全性问题。b试验中发现药物治疗效果较差,甚至无效,不具备临床价值。c试验中发现临床试验方案有重大失误,或者方案虽好,但在实施中发生严重偏差,难以评价药物疗效,应中止试验。d申办者

基于其他原因中止试验。

4.5.5 结束全部临床试验的规定 除达到方案预定的结束临床试验条件外,一般而言,完成计划中的最后1例病例随访,即标志1次临床试验的结束。

4.6 给药方案

4.6.1 试验用药品规格、包装和标签的说明 与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[11]。

4.6.2 试验用药品的随机编盲 与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[11]。

4.6.3 试验用药品的登记与使用记录、递送、分发方式、退回或销毁及保存、储藏条件 与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[11]。

4.6.4 试验用药品的清点 与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[11]。

4.6.5 用法用量 试验用药品的剂量、给药途径、给药方法和给药次数。

4.6.6 疗程 疗程相对宜长,至少2~3个月。

4.6.7 基础治疗 急性感染期可针对上呼吸道感染、支气管炎、肺炎等不同病情给予抗感染、对症、支持等相应治疗,直至病情痊愈。

4.6.8 合并用药的规定 除规定用药外,治疗和随访期间(包括急性感染期)禁止使用其他影响试验RRTI疗效评价的中药以及各种免疫调节剂等。

4.7 安全性评价

4.7.1 试验用药品可能的不良反应 可根据品种自身特点和前期安全性研究(包括同类品种),对可能的毒性靶器官或针对儿童的安全性指标密切观察。

4.7.2 安全性评价指标及观察时点 临床不良事件(症状、体征、疾病、综合征),血、尿、便常规,肝肾功能[谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、血肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)],心电图等。RRTI的治疗时间相对较长,除上述指标外,必要时可以增加反映生长发育的指标,如体重、身高、X线骨龄等,密切注意药物的可能影响。

4.7.3 不良事件(AE)的记录和判断 在《研究病历》和CRF中设置“AE记录表”,要求研究者如实填写AE的发生时间、严重程度、持续时间、采取

的措施和转归,判断AE与试验药物的关系。

AE与试验药物因果关系判断,采用卫生部药品不良反应监察中心制定的药品与不良反应(ADR)因果关系判断标准^[11]。因果判断的有关指标,以及发生AE时,研究者采取的措施参见《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相关部分^[11]。

4.7.4 严重不良事件(SAE)的处理 与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[11]。

4.7.5 未缓解的不良事件 所有在疗程结束时尚未完全缓解的AE,均应追踪观察至妥善解决或病情稳定。安全性检测指标如血、尿、便常规、肝肾功能等,若治疗后出现异常,对于可疑结果要及时复查,以除外检测误差。对于确实发生的异常检测结果进行因果分析,做出判断,并随访复查至恢复正常或治疗前水平。

4.8 有效性评价

4.8.1 基线指标 人口学资料、病程、病情、合并疾病及用药等。

4.8.2 有效性观察指标与时点 ①疾病痊愈率;随访12个月后评估。②呼吸道感染次数、平均病程和病情(病种);随访12个月后计算。③中医证候疗效、中医单项症状疗效;治疗结束判定。④免疫指标包括血清免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)和T淋巴细胞亚群(CD₃、CD₄、CD₈、CD₄/CD₈);基线、治疗结束和随访结束检测。一般以疾病痊愈率为主要观察指标。

4.8.3 基于证候的症状体征分级量化 参考《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[7]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[8]制定,见表2。

4.8.4 终点指标定义和疗效评价标准 ①终点指标“疾病痊愈”的定义:临床痊愈指随访12个月内呼吸道感染次数和病情符合同年龄组正常标准^[5]。

②中医证候疗效标准:临床痊愈,证候积分减少率≥90%;显效,证候积分减少率≥60%,<90%;有效,证候积分减少率≥30%,<60%;无效,证候积分减少率<30%。其中,证候积分减少率=(治疗前证候积分和-治疗后证候积分和)/治疗前证候积分和×100%。③中医单项症状疗效评价标准:消失,疗后该项症状消失,评分为0。未消失,疗后该项症状未消失。其中,基线及疗后各访视点均未诉该项症状者不评价该项疗效。

表 2 基于中医证候的症状体征分级量化标准
Table 2 Quantitative classification based on TCM syndrome

症状体征	正常	轻	中	重
面色少华	无	面色欠润	面色无华	面色萎黄无华
形体消瘦	无	体质量减轻, 小于同龄儿童的15%	体质量减轻相当于同龄儿童15%~25%	体质量减轻超过同龄儿童的25%
少气懒言	无	不喜多言	懒于言语	不欲语言
气短	无	活动后气短	稍动气短	不动气短
食少	无	食量较正常量减少 1/3	食量较正常量减少 1/2	食量较正常量减少 2/3
纳呆	无	不思乳食	厌恶进食	拒食
多汗	无	平时易出头汗	动则汗出, 睡时汗多	活动多汗, 睡时汗多湿衣
大便溏薄/溏烂	无	溏便	稀水便	水样便
恶风/寒	无	略感恶风, 喜偎母怀	明显怕冷, 需加衣被	畏寒, 加衣被不缓解
腰膝酸软	无	腰膝酸软轻微	腰膝酸软, 时而疼痛	腰膝酸软, 经常疼痛
形寒肢冷/四肢不温	无	稍觉怕冷, 手足发凉	畏寒怕冷, 四肢发凉	畏寒严重, 得温不解, 全身发冷
乏力	无	活动后乏力	不活动乏力, 不愿活动, 喜抱	明显乏力, 嗜卧
五更泄泻	无	五更泻, 溏便	五更泻, 稀水便	五更泻, 水样便
夜尿多	无	夜尿量多色清, 2次	夜尿量多色清, 3~4 次	夜尿量多色清, ≥5次
口渴	无	口微渴	口渴	口渴欲饮
盗汗	无	睡中头部汗出	睡中头背汗出	睡中汗出湿衣中
自汗	无	活动后大汗出	稍活动后汗出	不活动时汗出
手足心热	无	手足心热	手足心灼热	五心烦热
大便干结	无	大便头干	大便干, 条状	大便干如球状, 数日 1 次

4.9 试验流程

鉴于 RRTI 的临床诊断需要回溯 1 年时间, 因此无法设置导入期。观察时点的设计, 因其疗程至少需要 2~3 个月, 甚至更长时间, 因此用药期间至少 1 个月设 1 个观察时点, 重点考察中医证候的改善情况。鉴于呼吸道感染发病的季节性, 随访期应设 1 年, 随访期间至少 3 个月设 1 个随访时点。做好受试儿童日志非常重要, 主要记录 12 个月随访期内呼吸道感染的次数、病情和持续时间, 以及用药治疗等情况。建议每 3 个月随访 1 次。试验中出现 AE, 应随访至恢复正常或稳定。

4.10 数据管理和统计分析

与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分的内容相同^[11]。

4.11 质量控制与保证

4.11.1 试验前的研究者培训 与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[11]。

4.11.2 提高受试者依从性的措施 与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[11]。

4.11.3 监查与稽查 与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[11]。

4.11.4 受试者的依从性判定 在临床试验过程中, 受试者的依从性主要是按规定用药, 应使受试者及其家长充分理解按时服药的重要性, 严格按照规定用药, 避免自行加用其他治疗方法。受试儿童的依从性判定一般采用药物计数法: 试验用药依从性 = 实际用量/方案要求用量 × 100%。

4.12 试验相关的伦理学要求

该部分包括的 6 个小标题均与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应内容相同^[11]。

4.12.1 试验方案的伦理审查

4.12.2 风险 - 受益评估

4.12.3 受试儿童招募

4.12.4 受试儿童的医疗和保护

4.12.5 受试儿童隐私的保护

4.12.6 知情同意和知情同意书的签署

4.13 试验结束后的随访和医疗措施

与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验

设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[11]。

4.14 试验总结与资料保存

与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[11]。

4.15 任务分配与预期进度

4.16 各方承担的职责及其他有关规定

4.17 申办者的名称和地址, 进行试验的场所, 研究者的姓名、资格和地址

主持本指南制定的专家: 马 融、胡思源、吴振起、薛 征。

参与本指南审定的专家(以姓氏笔画为序):

丁 樱、马丙祥、王有鹏、王俊宏、王雪峰、丛 丽、向希雄、刘 虹、闫慧敏、孙远岭、孙轶秋、李荣辉、李新民、杨京华、肖和印、何 平、张 伟、张葆青、陈永辉、周 盈、郑 健、顾明达、徐荣谦、高树彬、高修安、郭振武、常 克、董幼祺、程 燕、虞坚尔、熊 磊、魏小维。

整理: 杨 娜。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2003-08-06) [2010-01-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10) [2010-01-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药注册管理补充规定的通知 [EB/OL]. (2008-01-07) [2010-01-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/27432.html>.
- [4] 周海钧. ICH 药品注册的国际技术要求 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 108-110.
- [6] 陆 权, 王雪峰, 陈慧中, 等. 儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识(2010年2月) [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(6): 439-443.
- [7] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [9] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [10] 杨常泉, 马 融, 李新民, 等. 小儿反复呼吸道感染中医治疗优化方案临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012 (4): 1136-1140.
- [11] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 8-16.
- [12] 李家泰. 临床毒理与药物评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 1994, 10(3): 184-185.