

## • 临床评价 •

## 探索中成药治疗儿童咳嗽变异性哮喘的有效性与安全性 ——小儿咳喘颗粒 II 期临床试验方案设计

郑子琦<sup>1</sup>, 胡思源<sup>2</sup>, 钟成梁<sup>2</sup>, 李井锋<sup>1</sup>

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

**摘要:** **目的** 初步评价中成药治疗儿童咳嗽变异性哮喘的有效性与安全性, 为治疗咳嗽变异性哮喘的中药研发与疾病的临床研究提供参考。**方法** 采用区组随机、双盲双模拟、剂量探索、阳性药平行对照、多中心临床试验的方法, 将 144 例患儿以 1:1:1:1 的比例分到高、低剂量, 安慰剂以及阳性药组, 口服小儿咳喘颗粒试验药及模拟剂, 孟鲁司特钠片及其模拟剂。疗程均为 4 周。以咳嗽严重程度的日平均分为主要疗效指标; 把疾病控制情况评估, 活动受限、夜间症状、缓解药/急诊需求情况, 呼气峰值流速 (PEF) 日变异率, 以及中医证候疗效作为次要疗效指标; 以不良事件作为主要安全性指标。**结果** 建立咳嗽变异性哮喘的评价体系, 制定纳入、排除、脱落标准以及主、次要评价指标, 并规范了入组时不同慢性咳嗽的鉴别诊断要求。**结论** 通过小儿咳喘颗粒 II 期临床试验方案设计, 对中成药治疗儿童咳嗽变异性哮喘的有效性与安全性进行了有益的探索, 在目前条件下该方案具有可操作性。

**关键词:** 咳嗽变异性哮喘; 风邪扰肺证; 小儿咳喘颗粒; 方案设计

**中图分类号:** R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)05-0527-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.013

## Efficacy and safety of treatment with Chinese patent medicine on children's cough variant asthma——Protocol of phase II clinical trials by Xiao'er Kechuan Granule

ZHENG Zi-qi<sup>1</sup>, HU Si-yuan<sup>2</sup>, ZHONG Cheng-liang<sup>2</sup>, LI Jing-feng<sup>1</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To evaluate the effectiveness and safety of Chinese patent medicine (CPM) in the treatment of children's cough variant asthma (CVA), and to provide an example for the clinical study design of CVA. **Methods** Using block randomized, double-blind, double-dummy, dose exploration, parallel, active-controlled, and multi-center clinical research method, 144 cases of children with CVA were divided into high dose group, low dose group, placebo group, and positive drug group (1:1:1:1). Children are treated with Xiao'er Kechuan Granule, Montelukast, and their placebos for 4 weeks. The average score of cough severity (day and night) was used as the main evaluation index. Assessment of disease control, limited activity, nocturnal symptom, situation of rescue medication/emergency requirement, PEF mutation rate per day, and efficacy of TCM syndrome were detected as secondary indexes. Incidence of adverse events/reaction was used as the main security evaluation index. **Results** The phase II clinical trials of Xiao'er Kechuan Granule are designed, the effectivity and safety of CPM in the treatment of CVA are explored, and the method has maneuverability under the existing conditions.

**Key words:** cough variant asthma; syndrome of wind invading lung; Xiao'er Kechuan Granule; protocol design

收稿日期: 2015-07-02

作者简介: 郑子琦 (1989—), 在读硕士研究生, 研究方向为中医儿科临床。Tel: 13021396159 E-mail: b1s1z1@sina.com

\*通信作者 胡思源 (1963—), 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。研究方向为儿科中药新药临床评价的方法学。

Tel: (022) 27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

咳嗽变异性哮喘 (CVA) 是引起儿童慢性咳嗽的最常见原因<sup>[1, 2]</sup>, 本病易发展成为典型哮喘, 严重威胁儿童身体健康。CVA 以咳嗽为惟一或主要表现, 通常以干咳为主, 不伴有明显喘息, 临床上无感染征象, 且抗哮喘治疗有效<sup>[1]</sup>。本病的主要特点为呼吸道反应性增高<sup>[3]</sup>。CVA 的治疗, 一般主张按哮喘长期规范治疗。本病多与胃食管反流性咳嗽、心因性咳嗽、异物吸入、特定病原体引起的呼吸道感染、迁延性细菌性支气管炎等慢性咳嗽相鉴别。目前, 以 CVA 为目标适应症的中成药极少, 且部分患者不愿意接受长期治疗, 因此, 传统医学在治疗方面积累了许多临床经验。中医药治疗 CVA 疗效好、副作用小、前景广阔, 小儿哮喘颗粒的研发对市场具有很积极的作用, 并可为同类药物试验设计提供参考。

小儿哮喘颗粒是北京四环科宝制药有限公司根据北京中医药大学东直门医院儿科教授刘弼臣先生的经验方研制的、针对小儿 CVA 的中药复方制剂, 由辛夷、金银花、五味子等组成, 具有宣肺降逆, 祛风止咳的功效。前期药效学评价提示本品具有镇咳祛痰, 减轻气道阻力, 抑制呼吸道炎症作用, 对变态反应性和内毒素感染性呼吸道炎症反应均有明显抑制作用, 且解痉作用持续时间长<sup>[4]</sup>。对小鼠二氧化硫引咳实验, 小儿哮喘颗粒高、中、低剂量(9、4.5、2.25 g 生药/kg)组 ig 给药在 0~10 min, 高剂量组在 10~20 min 止咳作用明显; 高、中剂量组可明显控制气管段酚红排泄实验小鼠肺组织中的 IL-10 和 TNF- $\alpha$  的量, 表明本品具有明显的祛痰作用。枸橼酸引咳实验结果显示, 以本品 6、3、1.5 g 生药/kg 给豚鼠 ig 给药均能延长咳嗽潜伏期, 减少豚鼠的咳嗽次数; 6、3 g/kg 可明显延长喘息潜伏期。本品高、中剂量 (6、3 g/kg) 组在大鼠 Ach+HA 引喘后 30 s, 小剂量 (1.5 g/kg) 组在引喘后 40 s 后各时间点, 均具有明显的抑制大鼠呼吸阻力增加的作用; 卵蛋白致敏引喘实验表明, 本品 6、1.5 g/kg 可明显抑制血清中 IgE 量的增高; 急性炎症实验显示本品 6 g/kg 在致炎后 0.5、4 h 作用明显; 慢性炎症实验示 6、3 g/kg 有一定作用。小儿哮喘颗粒的小鼠急性毒性试验 (相当于人临床用药量的 381 倍)、长期毒性试验 (相当于人临床用药的 38 倍) 均提示无明显毒性反应。

根据《药品注册管理办法》<sup>[5]</sup>、《药物临床试验质量管理规范 (GCP)》<sup>[6]</sup>、国家食品药品监督管理局

2012L00038 号临床研究批件、《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>等要求, 计划进行 II 期临床试验。本试验方案设计已在中国临床试验注册中心完成注册 (ChiCTR-IPR-15006578)。

## 1 试验总体设计

采用分层的区组随机、双盲双模拟、剂量探索、阳性药平行对照、多中心临床试验的方法。设试验高剂量组、试验低剂量组、安慰剂组、阳性药组, 4 组比例为 1:1:1:1。计划共纳入 144 例, 每组 24 例, 由北京中医药大学东直门医院、广东省中医院、河南中医学院第一附属医院、辽宁中医药大学附属医院、上海市中医医院、天津中医药大学第一附属医院等 6 家临床试验中心共同完成。

## 2 伦理学要求

本试验于 2014 年 12 月 8 日由天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审查通过 (TYLL2014[Y] 字 033 号)。伦理委员会对试验方案与知情同意书的伦理性与科学性予以审核。儿童伦理特点是受试者或其法定代理人必须在参加试验之前充分知情并签署知情同意书, 以保护受试儿童的合法权益。每个作者对自己承担的工作内容负责。所有作者均已阅读和认可方案终稿并声明没有利益冲突。

## 3 诊断标准

### 3.1 西医诊断标准

参照中华医学会儿科学分会呼吸学组、《中华儿科学杂志》编辑委员会《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2008 年修订)》<sup>[8]</sup>和中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组、《中华儿科杂志》编辑委员会《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南 (2013 年修订)》<sup>[9]</sup>。

### 3.2 中医辨证标准

参考《咳嗽变异性哮喘的中医证候学研究》<sup>[10]</sup>以及小儿哮喘颗粒的功能主治制定。(1) 主症: 咳嗽阵作; (2) 次症与舌脉: 咽痒则咳, 剧则气促, 痰少, 鼻塞, 喷嚏, 苔薄白或白, 脉浮。具备主症, 及次症与舌脉至少 3 项, 即可辨证为风邪扰肺证。

## 4 受试者选择与退出

### 4.1 纳入病例标准

(1) 符合儿童咳嗽变异性哮喘的西医诊断标准; (2) 符合风邪扰肺证的中医证候诊断标准; (3) 年龄 4~7 岁 (<8 岁), 性别不限。(4) 自愿参加本临床试验并签署知情同意书。

### 4.2 排除病例标准

(1) 胃食管反流性咳嗽、心因性咳嗽、药物诱发性咳嗽、耳源性咳嗽、先天性呼吸道疾病、异物吸入、特定病原体引起的呼吸道感染、迁延性细菌性支气管炎等所致慢性咳嗽, 以及单纯上气道咳嗽综合征患者; (2) 入选前2周内曾使用哮喘控制治疗如吸入糖皮质激素(ICS)、白三烯调节剂、长效 $\beta_2$ 受体激动剂、缓释茶碱等, 以及全身糖皮质激素; 入选前1周内使用过抗组胺药、抗变态反应药、全身速效 $\beta_2$ 受体激动剂、茶碱者; (3) 对试验用药物及其组成成分过敏者; (4) 合并心、肝、肾、血液等系统严重疾病者, 如肝功能 $\geq$ 正常上限1.5倍, 肌酐(Cr) $>$ 正常上限; (5) 试验前3个月参加过其他临床试验者; (6) 研究者认为不宜参加本临床试验者; (7) 随机化后, 发现严重违反纳入标准或排除标准者。

#### 4.3 受试者的退出(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, 应停止试验; b 用药7d及以上, 临床症状体征与入组前比较无任何改善或加重, 需改用其他治疗措施者, 应停止用药, 完成相关实验室检查, 结束试验; c 受试者依从性差, 或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物及其他疗法, 影响疗效和安全性判断者; 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者。(2) 受试者自行退出: 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 受试者虽未明确提出退出试验, 但不再接受用药及检测而失访者。

#### 4.4 临床试验的中止

(1) 试验中发生严重不良反应, 根据主要研究者建议, 可中止试验; (2) 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; (3) 试验中发现药物治疗效果较差, 不具备临床价值, 应中止试验; (4) 申办者要求中止试验; (5) 行政主管部门撤销试验。

#### 5 随机化过程

采用区组随机方法。运用 SAS v9.3 软件, 按6个中心的病例分配数及随机比例产生总随机数字表。按随机数字大小(由小到大)分配中心编号, 各处理组首先按汉语拼音排序(升序), 然后结合随机数字大小(由小到大)分配组别代码, 区组长度及盲底由试验负责单位及申办方共同保存。同时

采用将试验用药装入外观相同, 仅带有随机数字编号的盒子方法进行随机隐匿。当患者确定入组并签署知情同意后, 研究助理人员按入组先后顺序到试验药房选择与试验用药编号相对应的盒子。此过程中, 研究者及患者均不知道试验用药的随机分组。

#### 6 盲法

本试验是以安慰剂为对照的双盲方法, 且高、低剂量组, 安慰剂对照组和阳性药对照组的病例数为1:1:1:1, 故本试验为二级盲法设计, 设盲工作由统计人员完成。试验用药由申办单位提供, 并根据随机分配表和盲法原则进行包装, 完成编盲后的盲底分别单独密封, 一式两份, 分别存放于临床试验负责单位的药物临床试验机构和申办单位。

#### 7 给药方案

##### 7.1 试验用药物的名称与规格

试验药: 小儿咳喘颗粒, 规格: 2.5 g/袋(折合5 g生药), 由北京四环科宝制药有限公司生产, 产品批号 20150602-5。

试验药安慰剂: 小儿咳喘颗粒安慰剂, 规格: 2.5 g/袋, 由北京四环科宝制药有限公司生产, 产品批号 20150602-6。

对照药: 孟鲁司特钠咀嚼片(顺尔宁), 规格: 5 mg/片, 由杭州默沙东制药有限公司生产, 产品批号 K020400。

对照药安慰剂: 孟鲁司特钠咀嚼片(顺尔宁)安慰剂, 规格: 5 mg/片, 由杭州默沙东制药有限公司生产, 产品批号 K020401。

##### 7.2 用药方法

(1) 用法: 试验高剂量组 *po* 小儿咳喘颗粒 2袋, 孟鲁司特钠片(顺尔宁)安慰剂 1片; 试验低剂量组 *po* 小儿咳喘颗粒及其安慰剂各 1袋, 孟鲁司特钠片(顺尔宁)安慰剂 1片; 安慰剂组 *po* 小儿咳喘颗粒安慰剂 2袋, 孟鲁司特钠片(顺尔宁)安慰剂 1片; 阳性药组 *po* 小儿咳喘颗粒安慰剂 2袋, 孟鲁司特钠片(顺尔宁) 1片。颗粒剂 3次/d, 片剂每晚 1次。疗程均为 4周。

(2) 合并用药规定 a 试验过程中, 可以临时使用吸入硫酸沙丁胺醇气雾剂, 但需要如实记录使用次数和使用量, 不得合并使用其他可能影响疗效判定的治疗药物, 如糖皮质激素、白三烯调节剂、长效 $\beta_2$ 受体激动剂(LABA)、长效抗胆碱能药物、茶碱类、抗组胺药、口服速效 $\beta_2$ 受体激动剂(SABA), 以及具有平喘作用的中药汤剂和成药。b

合并疾病所必须继续服用的药物或治疗, 必须记录在病例报告表上(包括药名、用量、使用次数以及时间等)。

## 8 临床试验流程

试验设置-1~0 d 导入期, 判断是否符合诊断条件并作诊断性指标检测, 记录基线咳嗽计分、疾病控制情况(记录用药前1周的活动受限、夜间症状、缓解药/急诊需求情况)、呼气峰流量(PEF)变异率。并分别在2、4周( $\pm 2$  d)进行疗效评价。若疗后安全性指标存在异常, 可于随访期做必要的理化检查。

## 9 观察指标

### 9.1 诊断性指标

胸部X线, 变应原检测<sup>[11]</sup>, 1秒用力呼气容积

(FEV1)<sup>[12]</sup>。

### 9.2 疗效性指标

以咳嗽严重程度(日间+夜间)的日平均分为主要疗效指标。次要疗效指标包括疾病控制情况评估, 活动受限、夜间症状、缓解药/急诊需求情况, PEF日变异率, 以及中医证候疗效。除中医证候疗效无基线记录外, 其余疗效指标均在基线和疗后2、4周( $\pm 2$  d)记录。单项中医证候分级量化标准见表1。观察指标:(1)可能出现的不良事件, 随时记录;(2)生命体征(体温、心率、呼吸、血压);(3)血常规(WBC、RBC、HB、PLT)、尿常规(RBC、WBC、PRO)、肝功能(AST、ALT、TBIL、ALP、 $\gamma$ -GT)、肾功能(BUN、Scr、e-GFR)、心电图。第(2)(3)项均在基线、治疗后4周测量并记录。

表1 中医证候分级量化标准

Table 1 Quantitative classification criteria of TCM symptoms

中医证候		评分标准			
		0分	1分	2分	3分
主症	日间咳嗽	无	偶有短暂咳嗽	频繁咳嗽, 轻度影响日常活动	频繁咳嗽, 严重影响日常活动
	夜间咳嗽	无	入睡时短暂咳嗽或偶有夜间咳嗽	因咳嗽轻度影响夜间睡眠	因咳嗽严重影响夜间睡眠
次症	咽痒则咳	无	有	—	—
	剧则气促	无	有	—	—
	痰少	无	有	—	—
	鼻塞	无	有	—	—
	喷嚏	无	有	—	—
舌脉	舌象	正常	苔白	(记录不计分)	(记录不计分)
	脉象	正常	脉浮	(记录不计分)	(记录不计分)
其他					

## 10 疗效评定标准

### 10.1 咳嗽均分<sup>[1]</sup>

日间咳嗽严重度或夜间咳嗽严重度的均分=日间或夜间咳嗽严重度总分/总天数。

### 10.2 疾病控制标准<sup>[13]</sup>

控制(满足以下所有条件): 无活动受限(<2次/周), 无夜间症状, 无缓解药及急诊需求; 部分控制(1周内有如下任意一项): 活动受限 $\geq 2$ 次/周, 或有夜间症状, 或有缓解药及急诊需求; 未控制(在任何1周内): 出现 $\geq 2$ 项部分控制症状。

### 10.3 中医证候疗效评价标准

临床痊愈: 证候积分和减少率 $\geq 90\%$ ; 显效:

证候积分和减少率 $\geq 70\%$ ,  $< 90\%$ ; 有效: 证候积分和减少率 $\geq 30\%$ ,  $< 70\%$ ; 无效: 证候积分和减少率 $< 30\%$ 。

总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总病例数

## 11 数据采集

所有受试者的数据均由研究者于每个访视点询问、检测并记录, 同时填写病例报告表(CRF)。审查后的CRF经双份独立输入并核对更正, 进行盲态核查、数据库锁定及确定数据集划分。确定数据库后经两次揭盲分别进行统计和总结。

## 12 统计分析

对于定量数据, 以例数、均数、标准差、最小

值、中位数、最大值、上四分位数(Q1)、下四分位数(Q3)、95%置信区间(95%CI)做描述性统计分析。若考虑协变量的影响,用协方差分析。

对于定性数据,以各种类的例数及其所占的百分比做描述性统计分析。计数资料各处理组间的比较,用 $\chi^2$ 检验、Fisher精确概率法;等级资料各处理组间或组内治疗前后比较分析,采用Wilcoxon秩和检验。若考虑到中心或其他因素的影响,采用CMH $\chi^2$ 检验。

所有统计计算均用SAS v9.3统计分析软件进行,假设检验均采用双侧检验,除特别说明外,各组间整体比较检验水准 $\alpha=0.05$ 。

### 13 临床试验的质量控制与保证

#### 13.1 质量控制措施

该部分包括:实验室的质控措施;参加临床试验的研究者的资格审查;临床试验开始前培训;采用药物计数法结合询问法监控受试者试验用药的依从性,并对受试者做好解释工作,加强随访,保证受试者依从性良好;告知受试者试验药物可能出现不良反应,及一旦发生不良反应要采取的处理方法。

#### 13.2 质量保证措施

建立多中心试验协调委员会;由申办者任命有经验人员担任监查员,保证临床试验中受试者的权益得到保障,试验记录与报告数据准确、完整无误,保证试验遵循已批准的方案、《药物临床试验质量管理规范》和有关法规。

#### 13.3 受试儿童的依从性判定

在临床试验过程中,受试儿童的依从性主要是按规定用药,应使受试儿童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。试验用药依从性的判定,一般采用计数法:

试验用药依从性=实际应用次数/方案要求应用次数

### 14 讨论

小儿咳喘颗粒为第6类中药新药,其II期临床试验方案在名老中医经验和前期动物实验研究基础上,探索CVA的有效性、安全性。本临床试验的设计需注意以下6个方面。

#### 14.1 对照药选择

在应用缓解药物基础上可以考虑采用安慰剂对照设计。本病处于哮喘的早期阶段,其治疗方法与哮喘相同,由于针对哮喘已有明确的控制药物,因此,或可同时采用阳性药对照。

#### 14.2 鉴别诊断

导致慢性咳嗽的病因包括特异性和非特异性咳嗽,除CVA外还有上气道咳嗽综合征(UACS)、非哮喘性嗜酸粒细胞性支气管炎(NAEB)、感染后咳嗽(PIC)、过敏性(变应性)咳嗽(AC)等<sup>[9]</sup>。多数慢性咳嗽具有明确的临床特征,只有NAEB和AC、PIC易于混淆。可以通过“支气管扩张剂治疗有效”与NAEB和AC相鉴别,而NAEB痰液嗜酸性粒细胞检查异常,AC多对抗组织胺药物敏感;PIC虽可能有一过性气道高反应,但一般咳嗽敏感性增高而没有气道高反应、有明确的呼吸道感染病史且咳嗽时间一般不超过8周,可与CVA相鉴别。临床上亦可见到几种病因合并发作,纳入时需加以鉴别。

#### 14.3 受试者选择

CVA高发于5岁以下患儿,纳入患儿需考虑能够进行肺功能检查以及配合使用SABA喷雾剂,故以大于3~4岁为宜。多存在AHR异常,如以肺功能(如FEV1、PEF日变异率)为主要指标,入选标准应对肺功能指标加以限定。另外需要注意的是,由于入组前患儿已有4周病史,无论应用短效速效缓解药物、长效控制类药物,均不得在药物的6个半衰期内入组,以免影响有效性评价。

#### 14.4 合并用药

治疗CVA的中药新药定位在临床控制,故合并用药需尽量简化,且应禁止使用糖皮质激素、白三烯调节剂、LABA、长效抗胆碱能药物、茶碱类、抗组胺药、口服SABA,以及具有平喘作用的中药汤剂和成药,避免造成不必要的干扰。

#### 14.5 有效性指标

CVA治疗中药的有效性评价指标,一般包括咳嗽症状、肺功能、缓解药的应用次数、活动受限情况,以及病情控制率、中医证候评分/疗效等,常以咳嗽症状或和肺功能为主。对于咳嗽症状可以选择咳嗽症状积分、VAS评分<sup>[11]</sup>以及咳嗽特异性生活质量量表(CQLQ)、莱赛斯特咳嗽量表(LCQ)等。国外有文献认为CQLQ、LCQ和小儿咳嗽量表(PCQ)是评估咳嗽影响的有效工具<sup>[14]</sup>。多数CVA患者有轻度PEF昼夜变化,而且这种波动与咳嗽的发生一致,可考虑把PEF变异率作为反映肺功能的评价指标,同时用于对咳嗽症状评价的辅助参考<sup>[15]</sup>。有调研显示,在制定标准时多以自拟为主,大部分文献以咳嗽为主症(约占87.97%),将咳嗽症状消失、

减轻为标准,并将疗效分为痊愈、有效、无效3个评价等级<sup>[16]</sup>。

#### 14.6 试验流程

根据主要指标,试验可设置0~1 d导入期,记录咳嗽积分作为基线。一般情况下CVA经支气管扩张剂治疗1周后,症状会得到改善。但是,若治疗2周后仍无明显变化,则需要重新评估疾病<sup>[17]</sup>。

通过小儿哮喘颗粒II期临床试验方案的设计,对中成药治疗儿童咳嗽变异性哮喘的有效性与安全性进行了有益的探索,希望为同类药物试验设计提供参考,最终提高中成药的临床研究水平。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407-413.
- [2] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组. 中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(2): 83-92.
- [3] Lai K, Chen R, Lin J, *et al.* A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China [J]. *Chest*, 2013, 143: 613-620
- [4] 孙建宁, 贾占红. 小儿哮喘颗粒治疗小儿哮喘的主要药效学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法(局令第28号)[EB/OL]. (2007-07-10) [2015-06-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范(局令第3号)[EB/OL]. (2003-08-06) [2015-06-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会儿科学会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 184-188.
- [10] 罗社文, 李友林, 晁恩祥. 咳嗽变异性哮喘的中医证候学研究[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2007, 30(3): 11-14.
- [11] 向莉. 过敏原检测在儿科临床应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 11: 840-843.
- [12] 张皓, 郭宇芬, 黄剑峰, 等. 儿童肺功能检测及评估专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2014, 34(2): 104-114.
- [13] 洪建国, 成焕吉, 谢娟娟, 等. 布地奈德雾化吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(4): 270-274.
- [14] French C T, Irwin R S, Fletcher K E, *et al.* Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire [J]. *Chest*, 2002, 121: 1123-1131.
- [15] 洪建国. 咳嗽变异性哮喘的发病机制[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(16): 1205-1206.
- [16] 王俊文, 崔蒙, 赵英凯, 等. 咳嗽变异性哮喘疗效评价标准的文献调研及内容分析[J]. 中医药导报, 2014, 20(6): 15-17.
- [17] 洪建国. 咳嗽变异性哮喘与儿童慢性咳嗽[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(6): 431-434.