

【儿童常见过敏疾病临床评价指南】

儿童变应性鼻炎中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, 中华中医药学会中药临床药理分会

摘要: 《儿童变应性鼻炎中药临床试验设计与评价技术指南》为中华中医药学会标准化项目《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一。其目的是以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 讨论具有变应性鼻炎、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗儿童变应性鼻炎临床试验设计与评价提供思路和方法。制定过程中先后成立指南工作组、起草专家组和定稿专家组, 采用文献研究和共识会议的方法, 最终形成指南送审稿定稿。该《指南》的主要内容包括临床定位、试验总体设计、诊断标准与辨证标准、受试者的选择与退出、干预措施、有效性评价、安全性观察、试验流程、试验的质量控制9部分。希望其制定和发布, 能为申办者或合同研究组织、研究者在中药治疗变应性鼻炎的临床试验设计, 提供借鉴与参考。

关键词: 变应性鼻炎; 中药; 儿科常见病; 临床试验; 技术指南

中图分类号: R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 08-1614-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.007

Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Allergic Rhinitis

Pediatric Branch of China Association of Chinese Medicine, Chinese Medicine Clinical Pharmacology Branch of China Association of Chinese Medicine

Abstract: *Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Allergic Rhinitis (Guideline)* is one of the standardization projects of the China Association of Traditional Chinese Medicine — *Guideline on the Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases*. The purpose is to discuss the clinical positioning, experimental design and implementation of the characteristics of allergic rhinitis, children and traditional Chinese medicine under the mode of combining disease and syndrome with clinical value, so as to provide suggestions and methods for the design and evaluation of clinical trial of allergic rhinitis with traditional Chinese medicine. In the process of developing, working group on the guidelines, drafter group and a finalizer group were established, and the methods of literature research and consensus meeting were adopted to form the final draft of the guidelines. The main contents of the *Guideline* include clinical positioning, overall design of the trial, diagnostic and syndrome differentiation criteria, selection and withdrawal of subjects, intervention, effectiveness evaluation, safety observation, trial process, quality control of the trial. The formulation of the *Guideline* provides references for the sponsor or contract research organizations and researchers to design clinical trials on the treatment of childhood allergic rhinitis with traditional Chinese medicine.

Key words: allergic rhinitis; Chinese medicine; common pediatric diseases; clinical trials; guideline

《儿童变应性鼻炎中药临床试验设计与评价技术指南》为中华中医药学会标准化项目——《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一, 由中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分

会委托天津中医药大学第一附属医院主持制定。制定的目标和思路是以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 重点讨论具有变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR)、儿童和中药特点的临床定位、试验设

收稿日期: 2021-07-12

基金项目: 重大新药创制项目“儿童中药新药临床评价技术示范性平台建设”(2020ZX09201-008)

*通信作者: 胡思源, 天津中医药大学第一附属医院、国家中医针灸临床医学研究中心, 教授、主任医师, 博士生导师, 主要从事儿童中药临床评价方法学研究。E-mail: husiyuan1963@sina.com

计与实施等相关问题,为中药治疗儿童AR临床试验设计与评价提供思路和方法。

指南的制定经历3个阶段:第1阶段成立指南工作组,系统检索国内外相关文献,归纳、分析、提炼试验设计与评价技术要点,形成指南初稿;第2阶段组织国内儿科和临床药理专家,组成起草专家组,负责对指南初稿逐条分析、讨论,决定取舍与完善,形成指南送审稿草案;第3阶段采用共识会议法,邀请来自国内药物临床试验机构中医儿科专业及临床药理专业的专家学者,组成定稿专家组,负责指南送审稿的定稿。现将主要内容介绍如下。

1 适用范围

本指南提出了中药治疗AR临床随机对照试验的设计与评价主要方法,供申办者或合同研究组织、研究者使用。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)

指睡眠过程中频繁发生部分或全部上气道阻塞,扰乱儿童正常通气和睡眠结构而引起的一系列病理生理变化^[1]。

2.2 血管运动性鼻炎(vasomotor rhinitis)

又称血管收缩(舒缩)性鼻炎,是神经内分泌对鼻黏膜血管、腺体功能调节失衡而引起的一种高反应性鼻病。临床分为鼻塞型和鼻溢型。本病临床确切诊断和有效治疗都有一定困难,儿童很少发生^[2]。

2.3 鼻部症状总评分(total nasal symptom score, TNSS)

定义为由流涕或鼻漏、鼻塞、鼻痒和打喷嚏4种症状中的至少3种症状组成的、按其严重程度分别赋予0~3分进行评价而得到的量表总评分。即分数越高,表示症状越严重^[3]。

2.4 皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)

指将少量高度纯化的致敏原液体滴于患者前臂,再用点刺针轻轻刺入皮肤表层,观测变应原风团,用以判断患者对该过敏原是否过敏的方法。通常将变应原风团平均直径(或较阴性对照) $>3\text{ mm}$,定义为阳性。评价其反应强度可采用皮肤指数(skin index, SI),即变应原风团和组胺风团的平均直径(最大径及最小径均值)的比值。可分为4个等级:+,为 $0.3\leq SI<0.5$;++,为 $0.5\leq SI<1.0$;+++,

为 $1.0\leq SI<2.0$;++++, $SI\geq 2.0$ ^[3-4]。以上阳性判断,应参照不同实验室的标准。

2.5 血清特异性IgE检测(allergen-specific IgE tests)

指通过检测过敏患者血清中可能存在的具有变应原特异性的IgE,用以判断患者对该过敏原是否过敏的方法。通常将 $>0.35\text{ IU/mL}$,定义为阳性。可分为6个等级:0.35~0.70 IU/mL,弱阳性;0.71~3.50 IU/mL,阳性;3.51~17.50 IU/mL,较强阳性;17.51~50 IU/mL,强阳性;50.01~100 IU/mL,特强阳性; $>100.00\text{ IU/mL}$,极特强阳性^[3,5]。以上阳性判断,应参照不同实验室的标准。

3 概述

AR即过敏性鼻炎,是机体暴露于变应原后主要由IgE介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病,以发作性喷嚏、流清涕、鼻塞、鼻痒为典型症状。据调查,我国儿童的AR的患病率为15.79%^[6-7]。其中,男孩显著高于同年龄段女孩;2岁以下儿童AR患病率较低,随着年龄增长,患病率逐渐增高^[8-9]。部分病人可并发支气管哮喘、变应性结膜炎、慢性鼻-鼻窦炎、上气道咳嗽综合征、分泌性中耳炎、OSAHS等^[4,10-11]。

AR的分类,按照过敏原种类,可以分为常年性(perennial allergic rhinitis, PAR)和季节性(seasonal allergic rhinitis, SAR);按照症状发作时间,可以分为持续性(症状发作 $\geq 4\text{ d/周}$,且 \geq 连续4周)和间歇性(症状发作 $<4\text{ d/周}$,或 $<$ 连续4周);按照症状严重程度,可以分为轻度(症状较轻,对生活质量未产生影响)和中-重度(症状明显或严重,对生活质量产生影响)。根据症状表现,又可以分为喷嚏及鼻涕型(阵发性喷嚏、水性鼻涕、鼻痒、不确定的鼻塞,昼重夜轻,常有结膜炎),鼻塞型(严重鼻塞、黏稠鼻涕、少或无嚏、无鼻痒、持续及夜间较重,结膜炎较少),以及混合型(症状介于两者之间)^[4,6,11-12]。

儿童AR治疗,需要防治结合。防治原则包括环境控制、药物治疗、免疫治疗和健康教育。采取阶梯治疗模式,即轻度和中-重度AR之间的升降级治疗。推荐轻度患儿单独使用二代抗组胺药物(临床上常用氯雷他定或西替利嗪口服);中-重度患儿则首选鼻用糖皮质激素(如丙酸氟替卡松或倍氯米松鼻喷雾剂),同时联合二代抗组胺药、白三烯受体拮抗剂(如孟鲁司特钠口服)治疗。上述治疗,轻度或间歇性中-重度AR,每个疗程不少于2

周;持续性中-重度AR,每个疗程至少4周以上^[6]。另外,也可以酌情选用肥大细胞膜稳定剂(如色甘酸钠鼻用或口服),减充血剂(如羟甲唑啉鼻喷雾剂)等。无论轻度抑或中-重度AR患儿,均需要全程避免接触过敏原和接受健康教育,生理盐水鼻腔灌洗,符合应用条件者可给予特异性免疫治疗(包括舌下与皮下)。

本病属于中医学“鼻鼽”“鼽”“鼽嚏”范畴。病位在肺、脾、肾,临床常见肺气虚寒、肺经伏热、肺脾气虚、肺肾两虚等证候。常用中成药包括辛芩颗粒、通窍鼻炎颗粒、辛夷鼻炎丸等^[13-14]。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

AR中药临床试验的目标适应症,一般选择PAR或SAR,也可以选择持续性AR和(或)间歇性AR。无论是鼻局部用药,还是系统用药,其临床试验目的,一般均为缓解鼻部症状,主要评价2~4周的短期疗效。为验证中药优势,也可以考虑评价至少1年的远期治疗效果,还可以选择尚未并发哮喘的AR,评价药物降低哮喘发病比例的效果^[3,15-18]。

4.2 试验总体设计

一般采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心研究的方法。

4.2.1 对照 用于AR中药临床试验,因本病延迟治疗不会产生严重后果,且存在评价的主观性及疾病的自发变异性,建议采用安慰剂对照^[3]。因有公认的有效药物(如氯雷他定、西替利嗪,丙酸氟替卡松鼻喷雾剂、倍氯米松鼻喷雾剂)^[4,6,15],可以采用阳性药对照,但应做优效性设计。

4.2.2 随机 通常采用分层区组随机化的方法,分层因素可以是中心、疾病分型、年龄等。

4.2.3 盲法 建议采用双盲法。如试验药与对照药在规格与使用方法等不同,可以考虑采用双或单模拟技术。

4.2.4 多中心 至少3家中心参加研究。

4.2.5 样本量估算 AR属于儿童成人共患疾病,预期扩大儿童用药人群的品种,在估算样本量时,可以借鉴成人和儿童的前期临床研究数据。

4.3 诊断标准与辨证标准

儿童AR主要基于患儿的家族史和典型过敏史、临床表现,以及与其一致的实验室检测结果,做出的临床诊断。其诊断标准,建议参照《儿童过敏性鼻炎诊疗-临床实践指南》(2019)^[6]。

AR的中医辨证,应采用业界公认的标准,如

《中医儿科临床诊疗指南·小儿鼻鼽》《中医病证诊断疗效标准》等^[13-14]。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准 因本病高发于青少年和儿童,应以2~17岁为主要受试人群。在考虑安全性与必要性的基础上,也可以在0.5~1.0岁婴幼儿中进行研究^[19-20]。

对于中药临床试验,入选病例应符合适应症的西医诊断与中医辨证标准,以及相应的伦理学要求。入选的AR临床分型,可以是SAR或间歇性AR,也可以是PAR或持续性AR,及其轻型或中-重型病例、喷嚏流涕型或鼻塞型病例等。对于新药,可以成人与青少年分别先后或同期开展试验。

以SAR为适应症,一般限定患儿入组前至少具备2年病史,入组前12个月内,应有明确的花粉等过敏原检测(主要是SPT和血清特异性IgE)阳性;以PAR为目标适应症者,也必须有入组前12个月内终年性过敏原(如尘螨、蟑螂、猫皮屑、狗皮屑、霉菌)检测阳性的规定^[3]。根据试验药物作用机制,有时需要对过敏原皮肤试验的阳性程度作出规定,例如++以上^[16,21]。

无论SAR或PAR临床试验,均应考虑对入组患儿具备流涕、鼻塞、鼻痒、喷嚏的项数及单项症状严重程度,以及TNSS总分做出限定,或如4项症状中至少具备3项(以TNSS为主要评价指标时),鼻塞 \geq 2分,TNSS总分 \geq 6分等^[5]。

4.4.2 排除标准 主要包括以下3点:(1)应排除需要与AR相鉴别的疾病,如上、下呼吸道感染,血管运动性鼻炎,药物性鼻炎,急性鼻-鼻窦炎,激素性鼻炎,非变应性鼻炎伴嗜酸粒细胞增多症等。(2)排除鼻腔器质性病变(如鼻中隔偏曲等),或合并腺样体肥大,出现慢性鼻塞(包括打鼾和习惯性张口呼吸)、流涕和闭塞性鼻音三联征,或合并支气管哮喘(包括咳嗽变异性哮喘),以及呼吸道畸形和鼻腔手术史者。(3)排除影响基线的药物洗脱期不足者,如1个月内鼻内或系统性使用过糖皮质激素,2周内使用过鼻内用色甘酸,10d内使用过氯雷他定,3d内鼻内或系统性使用减充血剂(如0.05%羟甲唑啉),以及长期使用三环抗抑郁等伴随用药等^[3,16,22-25]。

4.4.3 研究者决定退出 试验中,若出现严重的全身过敏反应、哮喘发作等不良事件,研究者应决定受试患儿退出试验^[15]。

4.5 干预措施

4.5.1 用药方法 儿童AR中药临床试验,鼻腔局部用药,应选用最低有效剂量,并控制用药时间^[26]。系统用药,建议以国内普遍采用的年龄分期为基础,划分用药年龄段^[27]。具备条件时,也可以采用依据体质量计算用药剂量的方法。

4.5.2 基础治疗和合并用药 试验期间,无论鼻局部用药抑或系统用药,均应采取环境控制(即避免接触过敏原)和健康教育等基础治疗措施。一般应禁止使用其他可能对AR有潜在影响的药物及治疗,如糖皮质激素、免疫治疗(舌下或皮下),以及系统用同类中药等。当患者出现忍受不了的鼻部症状,应允许合并使用应急药物,如氯雷他定等,但需要评估对有效性评价的可能影响^[15]。

4.6 有效性评价

4.6.1 指标评价体系 AR中药的有效性指标,主要包括症状或疾病严重程度评估和中医证候评分或疗效两方面。常用的疾病或症状严重程度评估量表,包括症状和药物综合评分(combined symptom and medication score, CSMS)及其TNSS评分、AR症状严重程度分类,以及鼻部综合评分(rhinitis total symptom score, RTSS)、鼻部症状评分(nasal symptoms scores, NSS)等^[12, 17, 22, 28-29]。

可以选择上述一项量表评分的周平均分,或以其定义的症状缓解或控制比例,作为主要评价指标。美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)推荐应用TNSS。若以TNSS为主要指标,建议将眼部症状总评分(total ocular symptom score, TOSS),以及对日常生活的干扰、救援用药需求等,作为次要指标,与TNSS同时评价。通过TNSS的多点瞬时评估,判断药物起效时间和药效持续时间。此外,以降低哮喘发病为研究目标者,应以典型哮喘发病率为主要评价指标。

4.6.2 指标评估或测量方法与终点指标的定义 (1)症状或疾病严重程度评估:常用工具包括TNSS、CSMS、鼻部症状严重程度等。TNSS目前使用最为广泛,可以对喷嚏、鼻涕、鼻塞、鼻痒每个症状和总体的改善情况进行评价。TNSS分为反应性(reflective total nasal symptom score, rTNSS)和瞬时性(instantaneous total nasal symptom score, iTNSS)两类。rTNSS,即预先规定时间(如12、24 h)内的TNSS总评分,反映了在预先规定的时间间隔内症状严重的总程度,用以评价药物的整体有效性; iTNSS,主要为下次给药前即时的TNSS总评分,

反映了终末给药前的症状严重程度,主要用以评价药效持续时间,也可用以评价药物起效时间^[3, 15-16]。此外,还有基于TNSS改良或自拟的量表(如NSS、3TNSS、RTSS),也有用鼻部症状的VAS评分评价者^[17, 22, 25, 30]。CSMS由欧洲变应性反应与临床免疫学会推荐使用,结合4项鼻部症状(TNSS)、2项结膜症状、服药分数对疾病的严重程度进行综合评估。鼻部症状严重程度分类,由日本变态反应学会推荐使用,与TNSS相比,该量表去掉了鼻痒症状的评价,对鼻涕、喷嚏症状的评价量化,分别对单项症状、症状总体情况给出了严重程度标准^[12]。上述量表,应以患儿及其监护人自评为主,研究者应指导填写。

(2)中医证候分级量化标准:由本项目组参照《中医儿科临床诊疗指南·小儿鼻渊》和《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)》^[13, 31]制定。

(3)疾病有效:一般定义为TNSS的周平均分,较基线改善26%以上^[31]。

(4)中医证候有效:可定义为中医证候积分减少50%以上^[32]。

4.7 安全性观察

当试验用药物(包括基础用药、对照用药)选择糖皮质激素,应充分评估其对生长发育的影响,避免长期大量应用;选择抗组胺药物,应进行全面的心脏安全性评价和镇静程度评估。此外,对于局部用药,还应观察是否具有局部不良反应,如鼻腔灼烧感、干燥感、鼻出血,以及头痛、嗜睡等表现^[15, 33]。

4.8 试验流程

AR临床试验,因本病延迟治疗不会产生严重后果,原则上应设计导入期,以洗脱药物和稳定基线。一般以用药前4 d~1周的平均TNSS作为基线。治疗观察期(疗程),以SAR为适应症,至少2周;以PAR为适应症,至少4周。若评价药物的远期治疗效果(包括降低哮喘发病),一般选择SAR或PAR为适应症,可以考虑设计48周,甚至更长时间的疗程^[3, 15, 17, 30]。视疗程长短,可以设置1个或多个中间访视点,从1周到10周不等^[16-17]。根据试验目的和观察需要,可以设置一定时长的随访期。

4.9 试验的质量控制

AR中药临床试验的质量控制,应当重点做好两方面工作:(1)设立《受试者日志》,其内容包括鼻部等主要症状评分。应根据选择的评估工具,做好测量方法的解释和培训工作,规定每日填写时间和

填写人^[3,6]。(2)应对研究者进行方案及相关附属文件、评估量表等内容的培训。

5 说明

早在20世纪60年代,有学者就关注到了AR与过敏性哮喘之间的联系。两病的病理机制分别为上、下气道的I型变态反应,具有共性的病理生理学特征,且临床上常同时存在,哮喘为AR病情进展的结果,并称为“过敏性鼻炎-哮喘征”^[34]。当AR尚未并发哮喘之时,则可以减少哮喘发病,作为研究目的;当AR与哮喘合并出现之时,则可以过敏性鼻炎-哮喘综合征,作为目标适应症。针对后者,有学者改良研制了“儿童过敏性鼻炎和哮喘控制测试问卷(CARATkids)”,可以实现同时对6~12岁儿童的AR和哮喘进行控制评估^[35-36]。

AR经常伴发过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC),一般均将总眼部症状评分(total ocular symptom score, TOSS),与鼻部症状同时评价。参照美国FDA《变应性鼻炎:开发治疗药物产品行业指南》^[3],TOSS包括眼痒、流泪和眼红3项症状,每项症状按照对日常生活的干扰程度,分为轻、中、重3级,分别赋予1、2、3分,总分9分。TOSS也可以分为反映性和瞬时性,即rTOSS和iTOSS,临床价值与rTNSS和iTNS相同^[3]。

AR的治疗目标,迄今仍以鼻部症状的缓解或控制为主。是否类比《全球哮喘防治倡议(global initiative for asthma,GINA)》,对AR疾病控制实施评估,尚缺乏学界的广泛认同。有学者制定了AR控制评估问卷,如鼻炎控制评估量表(rhinitis control assessment test,RCAT),过敏性鼻炎控制评估量表(allergic rhinitis control test,ARCT)等。前者用于评价过去1周的鼻部及眼部症状、生活影响和控制情况;后者评价过去两周内对生活的影响、缓解药物的使用以及疾病控制情况。两种量表的适用目标人群均为成人,且缺乏在12岁以下儿童应用的经验^[37-38]。

生存质量评估是AR有效性评价的重要内容之一。AR专用的生存质量量表包括鼻-结膜炎生存质量量表(rhino conjunctivitis quality of life questionnaire, RQLQ),及其衍生出儿童问卷(pediatric RQLQ, PRQLQ)和青春期患者问卷(Adolescent RQLQ, ARQLQ)。RQLQ已有汉化版本,在临床研究中使用较为广泛,具有良好的信、效度,可用于评价AR对患者健康的影响程度^[39-40]。PRQLQ和ARQLQ后分别适用于6~12岁和12~

17岁患儿,迄今仍缺少汉化版本。

本《指南》执笔人:胡思源。

本《指南》主要起草人:马融、胡思源、李新民、马琳、万力生、薛征、袁斌、冯晓纯、邓雪梅。

本《指南》定稿人:汪受传、熊磊、胡镜清、丁樱、徐荣谦、虞坚尔、杨忠奇、郭宇博、高蕊、杜亚松、王素梅、王俊宏、王有鹏、张葆青、阿希雄、胡艳、黄宇虹、白晓红、闫永彬、杨一民、张学青、张喜莲、戎萍、钟成梁、陈常青、李红珠、陈犁。

本《指南》工作人员:蔡秋晗、崔倩、郭圣璇、李瑞本。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(2): 83-84.
Editorial Committee of Chinese Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Department of Otolaryngology, Chinese Medical Association. Draft Guidelines for Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome in Children (Urumqi) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2007, 42(2): 83-84.
- [2] 张亚梅,张天宇. 实用小儿耳鼻咽喉科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011.
Zhang Y M, Zhang T Y. *Practical Pediatric Otolaryngology* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011.
- [3] Food and Drug Administration. Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-09) [2020-02-02]<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/allergic-rhinitis-developing-drug-products-treatment-guidance-industry>.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
China Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Department of Nasal Science, Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Branch, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis (Tianjin, 2015) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2016, 51(1): 6-24.
- [5] 国家药品监督管理局. 过敏原特异性IgE抗体检测试剂技术审查指导原则[EB/OL]. (2015-11-26)[2020-02-02]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300076.html>.
National Medical Products Administration. Guidelines

- for technical review of allergen specific IgE antibody detection reagents [EB/OL]. (2015-11-26) [2020-02-02]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300076.html>.
- [6] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童过敏性鼻炎诊疗—临床实践指南 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3): 169-175.
- Otolaryngology Professional Committee, Branch Pediatrician, Chinese Medical Doctor Association. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Treatment in Children with Allergic Rhinitis [J] Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(3): 169-175.
- [7] Hu S J, Wei P, Kou W, et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis: a Meta-analysis [J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2017, 31(19): 28-34.
- [8] Zhao J, Bai J, Shen K, et al. Self-reported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China: a multicenter study [J]. BMC Public Health, 2010, 10(1): 551-604.
- [9] Li F, Zhou Y, Li S, et al. Prevalence and risk factors of childhood allergic diseases in eight metropolitan cities in China: A multicenter study [J]. BMC Public Health, 2011, 11(1): 437-437.
- [10] 《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗的专家共识 (2010年,重庆) [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(2): 116-117.
- The Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology and Pediatrics, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines for diagnosis and treatment of pediatric allergic rhinitis (2010, Chongqing) [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2011, 49(2): 116-117.
- [11] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学·下册 [M]. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- Chen H Z, Lin G W, Wang J Y, *Practice of Internal Medicine* [M]. 14th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.
- [12] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020 [J]. Allergol Int, 2020, 69(3): 331-345.
- [13] 中华中医药学会. 中医儿科临床诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020.
- China Association of Chinese Medicine. *Guideline for TCM pediatrics clinical diagnosis and treatment* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [14] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- National Administration of Traditional Chinese Medicine. *Criteria of diagnosis and therapeutic effect of diseases and syndromes in traditional Chinese medicine* [M]. Nanjing: Nanjing University Press, 1994.
- [15] Berger W E, Jacobs R L, Amar N J, et al. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate nasal aerosol in children with perennial allergic rhinitis [J]. Ann Allergy, Asthma Immunol, 2015, 115(2): 130-136.
- [16] Nayak A S, Berger W E, Laforce C F, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Proc, 2017, 38(3): 222-230.
- [17] Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, et al. Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized trial in a pediatric population [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2019, 30(1): 66-73.
- [18] 张晓阳, 李颖, 连增林. 中医药治疗变应性鼻炎临床研究的思考与展望 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18): 2419-2421.
- Zhang X Y, Li Y, Lian Z L. Thinking and look forward to clinical study of allergic rhinitis by treatment of traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2009, 34(18): 2419-2421.
- [19] 许政敏, 谷庆隆, 刘大波, 等. 抗组胺药治疗婴幼儿过敏性鼻炎的临床应用专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019(9): 721-728.
- Xu Z M, Gu Q L, Liu D B, et al. Expert consensus on the clinical application of antihistamines in the treatment of infants with allergic rhinitis [J]. Chin J Pract Pediatr, 2019 (9): 721-728.
- [20] Greiner A N, Meltzer E O. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(5): 985-998.
- [21] 曹兰芳, 陆权, 顾洪亮, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童过敏性哮喘和变应性鼻炎的临床评价 [J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(10): 736-741.
- Cao L F, Lu Q, Gu H L, et al. Clinical evaluation for sublingual immunotherapy of allergic asthma and atopic rhinitis with Dermatophagoides Farinae Drops [J]. Chin J Pediatr, 2007, 45(10): 736-741.
- [22] Wandalsen G F, Miranda C, Ensina L F, et al. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2016, 83(6): 633-639.
- [23] Okubo K, Ichimura M, Koyama T, et al. Double-blind placebo-controlled study of bepotastine besilate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(16): 2395-2408.
- [24] 黄敬之, 林甦. 玉屏风散口服联合涌泉穴贴敷治疗儿童变应性鼻炎肺气虚型35例临床观察 [J]. 中医儿科杂

- 志, 2017,13(2): 80-85.
- Huang J Z, Lin S. Clinical study on 35 cases of children with allergic rhinitis of lung-qi deficiency type treated with the combined therapy of Yupingfeng San and Yongquan (KI01) application [J]. *J Pediatr Tradit Chin Med*, 2017,13(2): 80-85.
- [25] 邱彩霞, 郑健, 艾斯, 等. 醒鼻凝胶剂治疗儿童变应性鼻炎及对胸腺基质淋巴生成素和白细胞介素4、13的影响 [J]. *中国中西医结合儿科学*, 2017, 9(3): 212-215.
- Qiu C X, Zheng J, Ai S, et al. Xingbi gel in the treatment of allergic rhinitis and its effect on the expression of interleukin 4, 13 and thymic stromal lymphopoietin in children [J]. *Chin Pediatr Integr Tradit West Med*, 2017, 9(3): 212-215.
- [26] 顾之燕. 新一代鼻腔局部应用类固醇药物—丙酸氟替卡松和糠酸莫米松的临床研究 [J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2002, 37(6): 75-80.
- Gu Z Y. Clinical study of a new generation of steroids in nasal cavity - fluticasone propionate and mometasone furoate [J]. *Chin J Otorhinolaryngol*, 2002, 37(6): 75-80.
- [27] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- Jiang Z F, Shen K L, Shen Y. *Zhu Futang Practice of Pediatrics* [M]. 8th Edition, Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [28] 孙红军. 标准化粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎疗效及与年龄的关系 [J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(4): 503-505.
- Sun H J. The effect of sublingual immunotherapy on AR and its relationship with age [J]. *Shaanxi Medical J*, 2018, 47(4): 503-505.
- [29] Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper [J]. *Allergy*, 2014, 69(7): 854-867.
- [30] Okubo K, Okamasa A, Honma G, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate nasal spray in Japanese children with perennial allergic rhinitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Allergol Int*, 2014, 63(4): 543-551.
- [31] 顾之燕, 董震. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案 (2004年, 兰州) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(3): 166-167.
- Gu Z Y, Dong Z. Diagnostic and treatment principle for allergic rhinitis and a recommended scheme [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 40(3): 166-167.
- [32] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-11-03)[2020-02-03]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/134581.html>.
- National Medical Products Administration. General Principles of Clinical Research on New Drugs of Traditional Chinese Medicine [EB/OL]. (2015-11-03) [2020-02-03]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/134581.html>.
- [33] 余晓燕, 黄孟捷, 徐浪. 辛芩颗粒联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗儿童变应性鼻炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(7): 1289-1292.
- Yu X Y, Huang M J, Xu L. Clinical study on Xinqin Granules combined with mometasone furoate in treatment of children with allergic rhinitis [J]. *Drugs Clin*, 2017, 32(7): 1289-1292.
- [34] World Allergy Organization (WAO). Rhinitis and Asthma: "Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome" [EB/OL]. (2015-06)[2020-02-02]<https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/combined-allergic-rhinitis-and-asthma-syndrome>.
- [35] Borrego L M, Fonseca J A, Pereira A M, et al. Development process and cognitive testing of CARATkids--Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for children [J]. *BMC Pediatr*, 2014, 14(6): 1-9.
- [36] Linhares D V, da Fonseca J A, Borrego L M, et al. Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATkids) --a prospective multicenter study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(2): 173-179.
- [37] 刘闪闪, 张欣, 王刚. 过敏性鼻炎的临床控制评估问卷 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, 15(3): 107-110.
- Liu S S, Zhang X, Wang G. Clinical control assessment questionnaire of allergic rhinitis [J]. *Chin J Respirat Crit Care Med*, 2016, 15(3): 107-110.
- [38] Gross G N, Berman G, Amar N J, et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 122(6): 630-638.
- [39] 尤少华, 张静, 籍灵超, 等. 变应性鼻炎特异性免疫治疗疗效评价 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 37(3): 176-177.
- You S Z, Zhang J, Ji L C, et al. Evaluation of specific immunotherapy for allergic rhinitis [J]. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 37(3): 176-177.
- [40] 曹瑞娟, 许昱, 陶泽璋, 等. 儿童及成人变应性鼻炎患者症状及生活质量评估 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2010, 17(11): 575-579.
- Cao R J, Xu Y, Tao Z, et al. Analysis of symptoms and quality of life in adults and children with allergic rhinitis [J]. *Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 17(11): 575-579.

[责任编辑 李红珠]