

手足口病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: 《手足口病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, 讨论具有手足口病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗手足口病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、研究者在中药治疗手足口病的临床试验设计, 提供借鉴与参考。

关键词: 手足口病; 中药; 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) 09-1824-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.002

Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Hand Foot and Mouth Disease

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: Hand Foot and Mouth Disease* 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 hand foot and mouth disease, 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 hand foot and mouth disease 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 this 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 this Guideline provides references for the sponsor or contract research organizations and researchers to design clinical trials on the treatment of hand foot and mouth disease with traditional Chinese medicine.

Key words: hand foot and mouth disease; Chinese medicine; clinical trials; guideline

《手足口病中药临床试验设计与评价技术指南》(以下简称本指南)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。指南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, 重点讨论具有手足口病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗手足口病临床试验设计与评价提供思路和方法。

收稿日期: 2021-07-14

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

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。

1 适用范围

本指南提出了中药治疗手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)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

疱疹性咽峡炎(herpetic pharyngitis):指由肠道病毒感染引起的儿童急性上呼吸道感染性疾病,主要病原和手足口病相似。本病起病较急,常突发高热、咽痛,可伴有咳嗽、流涕、呕吐、腹泻等症状,幼儿因口腔疼痛可出现流涎、哭闹、厌食。查体可见软腭、悬雍垂、舌腭弓、扁桃体、咽后壁等口腔后部出现灰白色小疱疹,1~2 d内疱疹破溃形成溃疡,颌下淋巴结可肿大,但很少累及颊黏膜、舌、龈以及口腔以外部位皮肤^[1]。

3 概述

HFMD是由肠道病毒(enterovirus, EV)感染引起的一种儿童常见传染病,其中以柯萨奇病毒A组16型(CV-A16)和肠道病毒71型(EV-A71)病毒最为常见,重症及死亡病例多由EV-A71所致。根据发生发展过程,本病分为第1期(出疹期)、第2期(神经系统受累期)、第3期(心肺功能衰竭前期)、第4期(心肺功能衰竭期)、第5期(恢复期)。其中,第1期属于手足口病普通型,部分病例仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎,多在1周内痊愈,预后良好。第2~4期属于重症病例重型及危重型,多在发病1~5 d进展而成^[2-3]。

HFMD一年四季均可发生,但有明确季节性,4~11月为发病高峰;发病年龄以1~5岁多见,占总病例数的90%;中国发病率为37.01/10万~205.06/10万,病死率在6.46/10万~51.00/10万。2008—2017年,我国共报告约1 817万例,其中重症病例约15万例,死亡3 500多例。患者和隐性感染者均为传染源,主要通过消化道、呼吸道和密切接触等途径传播,我国将HFMD列为法定丙类传染病进行

管理^[2,4-5]。

HFMD目前尚无特效抗肠道病毒药物。普通型病例主要以隔离,避免交叉感染,在此基础上予以退热、镇静、液体疗法等对症支持治疗。重症病例可相应采用降颅压、糖皮质激素、丙种球蛋白、呼吸和心血管支持等治法^[2,6-7]。2016年,肠道病毒EV-A71灭活疫苗投入临床使用,具有较好预防效果及安全性^[8]。

本病隶属于中医学“温疫”“疫疹”“痘疹”“口疮”等病证范畴。临床可见邪犯肺脾、湿热毒盛证之常证,邪陷心肝、邪毒侵心、邪伤心肺、湿毒伤络之变证^[2,9]。常用中成药包括金莲清热泡腾片、康复新液等^[10-11]。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

HFMD中药的适应症定位,均选择第1期/普通型或第2期/重症重型。其临床试验目的均以缩短热程为主。第2期/重症重型适应症,也可以减少危重症发生为主^[10,12-16]。

4.2 试验总体设计

一般应采用随机、双盲、安慰剂平行对照、优效性检验、多中心研究的设计方法。

4.2.1 随机 建议采用区组随机法。可以按中心、年龄段、病原学等做分层随机设计。若入选1岁以下婴儿,应考虑是否单独设计试验。

4.2.2 对照 小儿手足口病为自限性疾病,目前暂无公认、特效的抗病毒药物,建议采用安慰剂对照。考虑到儿童安慰剂对照试验临床实施的困难,也可以采用已上市同类中药制剂做对照,但不建议采用非劣效检验。若以第2期/重症重型为适应症,则建议采用常规治疗基础上安慰剂对照的加载试验设计。有文献报告,早期使用利巴韦林、干扰素有一定疗效,中药制剂也有较好的治疗效果,也可以考虑采用以这些上市药为对照或包含安慰剂的三臂试验设计,但应采用优效性检验^[2,10,13,16-17]。

4.2.3 盲法 为解决偏倚,原则上应采用双盲法。如试验药与对照药的规格与使用方法等不同,可以考虑采用双模拟技术。未设计盲法者,应说明理由或拟采取的补救。

4.2.4 多中心 至少3家中心同期进行。

4.2.5 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I、II类错误的允许范围外,还需要确定优效界值,以及试验药和(或)对照药的前期临床研究数据。对于

新药,其样本量应符合相关法规基于安全性规定的最小例数。

4.3 诊断标准与辨证标准

小儿HFMD的西医诊断与分期分型,建议参照国家卫生健康委员会《手足口病诊疗指南(2018年版)》^[2]。

小儿HFMD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·手足口病》^[9]制定。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准 因5岁以上患儿的发病率低^[3],一般将0.5~5岁(<6岁)的HFMD患儿,作为受试人群。其入选标准,首先应纳入符合HFMD西医诊断和中医辨证标准者,也可以仅纳入EV-A71感染所致者。基于药物吸收与消除的器官发育尚未成熟的原因,入选年龄下限可以限定在1岁。本病为自限性疾病,多以缩短热程/病程为目标,为减少对有效性评价的影响,以第2期/重症重型为适应症者,则建议任一种神经系统损害症状(精神差、嗜睡、吸吮无力、易惊、头痛、呕吐、烦躁、肢体抖动、肌无力、项强直等)在24 h以内出现者纳入;以第1期/普通型为适应症者,一般限定入选病程在24~48 h及以内。知情同意过程应符合伦理学要求,监护人应共同签署知情同意书^[2,18-20]。

4.4.2 排除标准 首先,应排除需要与HFMD相鉴别的疾病,如不典型麻疹、风疹、幼儿急疹、水痘/带状疱疹,以及丘疹性荨麻疹等。因临床表现的差异,同为肠道病毒感染的疱疹性咽峡炎,也应考虑排除。其次,应排除非适应症的HFMD分期,如以第1期/普通型为适应症,应排除第2~5期病例及具有重症病症征象者,排除有热性惊厥病史者,也可以考虑除外EV-A71感染所致者。再次,入组前使用过糖皮质激素、人血丙种球蛋白、干扰素、中药者,如对有效性评价有较大影响,也应排除^[11,18,20]。

4.4.3 研究者决定退出标准 试验中,如患儿病情恶化,超出了目标适应症的范畴,如第2期/重症重型出现了第3、4期的危重症表现,第1期/普通型出现了第2~4期的重症/危重症表现^[21],研究者应决定该患儿退出试验。

4.5 干预措施

4.5.1 用药方法 儿童中药临床试验,应根据试验药物特点、既往临床经验及前期研究结果,结合研究目的,确定各年龄段给药的剂量和次数。一般情况下,建议以《诸福棠实用儿科学》^[6]中的年龄分期为基础,划分用药年龄段。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 以第2期/重症重型为适应症的中药临床试验,一般采用基础治疗前提下的加载试验设计。以第1期/普通病例为适应症临床试验,仅需予以退热、补液等对症支持治疗^[2,15-16]。基础治疗包括:(1)吸氧;(2)积极控制体温;(3)适当补液,注意营养支持,维持水、电解质平衡;(4)可予以咪达唑仑、水合氯醛以镇静;(5)脱水利尿药以降颅压,例如甘露醇;(6)保护重要脏器等。

4.5.3 合并用药 试验期间,以第2期/重症重型适应症,必要时应合并使用糖皮质激素、丙种球蛋白,但均需评估对有效性评价的可能影响。第1期/普通型适应症,一般不建议合并使用糖皮质激素、丙种球蛋白、抗病毒药物、干扰素,以及功效相近的中药制剂。必要时,可允许使用口腔、皮肤局部用药。有细菌感染指征者,可合并使用抗生素^[2,10,13-16]。

4.6 试验流程

本病普通型自然病程短,重症重型病情严重,一般不设置导入期。第2期/重症重型适应症,一般设计7~10 d的治疗观察期(疗程)^[12-13,15],建议住院观察,每日访视。因第1期/普通型病例的自然病程为5~7 d^[22],一般设计5~7 d的疗程,且可以门诊观察,至少设计基线、治疗结束两个访视时点^[13]。若评价完全退热时间或临床痊愈时间,建议设计至少1 d的随访;重症重型病例,为随访神经系统后遗症,一般设计至少2周的随访期^[15,17]。

4.7 有效性评价

4.7.1 评价指标 中药治疗HFMD的研究目标,主要是针对疾病。其有效性评价,应根据不同的临床定位,合理选择主要、次要指标,使评价具有系统性。定位于第2期/重症重型适应症的临床试验,建议以转危重症率、完全退热时间作为主要终点指标^[15-16,18];定位于第1期/普通型适应症的试验,建议采用完全退热时间/比例,或临床痊愈时间/比例作为主要评价指标^[10,13-14]。次要指标的选择,应根据定位、药物特点等酌情选用,包括皮疹或疱疹完全消退时间或比例、皮疹或疱疹开始消退时间、中医证候积分或疗效、单项症状疗效、转重症率、退热起效时间、激素或丙球等特殊药物使用情况、住院时间、病死率、肠道病毒转阴率等。此外,对于第2期/重症重型适应症,因白细胞计数、血糖、乳酸值可反映疾病严重程度,也可以作为次要指标之一^[15-17,23]。无论何种适应症,热程均为重要的有效性评价指标,应注意体温观测时点的设计。建议2期/重症重型

适应症,至少每4 h测量体温1次;第1期/普通型适应症,至少每8 h测量体温1次,并观察至热退后24 h。第2期/重症重型受试者,需住院观察,每日记录症状、体征变化^[13-14,24]。

4.7.2 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·手足口病》^[10]制定。

4.7.3 终点指标的定义 (1)完全退热:定义为服药后体温下降至 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$ 且维持24 h以上;(2)皮疹或疱疹、口腔黏膜疱疹或溃疡的完全消退:定义为服药后皮疹或疱疹、或口腔黏膜疱疹或溃疡完全消退;(3)疱疹/皮疹开始消退:定义为服药后无新疹出现;(4)临床痊愈:定义为完全退热,且疱疹/皮疹开始消退;(5)中医证候“有效”:一般情况下,建议证候积分减少 $\geq 70\%$ ^[13]。证候综合疗效,可以参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[25],采用尼莫地平法,分临床痊愈、显效、有效、无效4级;(6)转重症/危重症:重症,指手足口病第2期/神经系统受累期;危重症,指第3期/心肺功能衰竭前期、第4期/心肺功能衰竭期^[2]。

4.8 安全性观察

治疗HFMD的中药制剂,一般只需选用常规安全性指标。因EV-A71病毒感染导致重症/危重症的风险较大,以之为适应症或适应症包含EV-A71病毒感染,应注意其他系统损害的密切观察,如心肌炎、肺炎、神经系统损害等。必要时,还应检查胸片、心电图、超声心动图、脑电图、颅脑CT或MRI等^[2,26]。

4.9 试验的质量控制

HFMD中药临床试验的质量控制,应当重点做好3方面:(1)应注意对危重病例的抢救,建议参照我国卫生部手足口病临床专家组制定的《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》^[27];(2)本病是以热程、病毒病原学检测为重要评价或诊断指标,应制定体温测量和肠道病毒检测^[24]的标准操作规程(SOP),并进行相应的培训;(3)为提高数据记录的准确性以及可溯源性,推荐使用《受试者日志》,其内容应包括体温记录、退热药使用情况、皮疹或疱疹新出及消退情况等,并规定每日填写时间,对记录者进行相关培训。

5 说明

HFMD为儿童常见的急性传染病,大多病程自限,但部分病例(如CV-A6和EV-A71感染所致者)有发生危重症、甚至死亡的风险^[6,28]。近年来,越来越多的研究表明^[14,18],中药联合基础治疗对于重型、

危重型病例具有较好效果,可以有效地缩短病程、改善症状、阻止病情恶化。较之既往中药多适用于普通性病例的认识,本指南丰富了重症重型病例的设计与评价技术内容,期望能为中医药治疗重症HFMD临床试验设计提供支持。

HFMD是以症状命名的疾病,同时也是一类肠道病毒性传染病,病原学检测对于疾病诊断、预后判断和疗效评价均具有重要价值^[29]。综合考虑病原学检测的方法学局限性及其在本病有效性评价中的价值^[30-31],本指南建议以热程或病程和重症危重症发病比例作为主要评价指标,将病毒学指标作为次要指标。

一般情况下,HFMD病例的退热时间和皮疹或口腔疱疹消退时间应该是平行的。因部分HFMD病例可能存在复发性阿弗他溃疡病史,口腔疱疹破溃后易于形成溃疡,愈合时间延后(溃疡病程7~10 d甚至更长^[31]),会影响皮疹或疱疹完全消退时间的评价。若以缩短病程为目的,可考虑以皮疹或疱疹消退或开始消退时间(不起新疹)为主要评价指标,而不用皮疹或疱疹完全消退时间。此外,对于皮疹或疱疹完全消退时间的评价,也建议进行亚组分析。

本指南执笔人:胡思源。

本指南主要起草人:马融、胡思源、胡艳、王俊宏、王有鹏、闫永彬、张学青、白晓红、张喜莲、钟成梁。

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、李新民、万力生、张葆青、向希雄、黄宇虹、薛征、杨一民、袁斌、冯晓纯、邓雪梅、戎萍、陈常青、李红珠、陈犁。

本指南工作人员:晋黎、酆涵、李璇、郭圣璇。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会感染学组,国家感染性疾病医疗质量控制中心. 疱疹性咽峡炎诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(3): 177-180.
Infective Group, Pediatrics Society of Chinese Medical Association. National Center for Quality Control of Care in Infectious Diseases. Expert consensus on diagnosis and treatment of herpangina (version 2019) [J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(3): 177-180.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(5):

- 347-352.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the treatment of hand, foot and mouth disease (2018 edition) [J]. Chin J Infect Dis, 2018, 8(5): 347-352.
- [3] Ju Y, Tan Z L, Huang H, et al. Clinical and epidemiological characteristics of coxsackievirus A6-and enterovirus 71-associated clinical stage 2 and 3 severe hand, foot, and mouth disease in Guangxi, Southern China, 2017 [J]. J Infect, 2020, 80(1): 121-142.
- [4] Chen M M, Ju Y, Chen M, et al. Epidemiological and genetic characteristics of EV71 in hand, foot, and mouth disease in Guangxi, southern China, from 2010 to 2015 [J]. PLoS ONE, 2017, 12(12): e0188640.
- [5] 王思嘉, 易波, 许国章, 等. 手足口病流行病学研究进展 [J]. 中国公共卫生管理, 2017, 33(4): 492-496.
- Wang S J, Yi B, Xu G Z, et al. Advancement of epidemiology on hand-foot-mouth disease [J]. Public Health Manag China, 2017, 33(4): 492-496.
- [6] 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 Practical Pediatrics* [M]. 8th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [7] 杨恩辉, 单鸣凤, 周凯. 重症手足口病致死机制及其防治的研究进展 [J]. 医学综述, 2020(3): 514-518.
- Yang E W, Shan M F, Zhou K. Research Progress on the Death Mechanism and Prevention of Severe Hand Foot and Mouth Disease [J]. Med Recapit, 2020(3): 514-518.
- [8] 汪志国, 汤奋扬, 高君, 等. 肠道病毒71型灭活疫苗上市安全性监测与评价 [J]. 江苏预防医学, 2018, 29(6): 626-629.
- Wang Z G, Tang F Y, Gao J, et al. Post marketing surveillance and evaluation of inactivated enterovirus 71 vaccines [J]. Jiangsu J Prevent Med, 2018, 29(6): 626-629.
- [9] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 2020.
- China Association of Chinese Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of common diseases of pediatrics in traditional Chinese medicine [S]. 2020.
- [10] He L Y, Zhang G L, Yan S Y, et al. A double-blind comparative study of Chinese herbal medicine Jinlianqingre Effervescent Tablets in combination with conventional therapy for the treatment of uncomplicated hand, foot, and mouth disease [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33: 1429-1437
- [11] 刘辽, 贾萍, 陈芳, 等. 康复新液治疗手足口病疗效的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 13-19.
- Liu L, Jia P, Chen F, et al. Clinical efficacy of Kangfuxin Liquid in treatment of hand-foot-mouth disease: A systematic review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2012, 18(24): 13-19.
- [12] 胡思源, 马融. 中药临床试验设计实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2017.
- Hu S Y, Ma R. *Practice of Clinical Trial Design of Chinese Medicine* [M]. Beijing: Science Press, 2017.
- [13] 徐强, 刘虹, 胡思源, 等. 抗病毒口服液治疗小儿手足口病肺脾湿热证的随机对照、多中心临床研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 973-978.
- Xu Q, Liu H, Hu S Y, et al. Antiviral Oral Liquid in treatment of lung and spleen damp-heat syndrome in children with hand-foot-mouth disease: A randomized controlled, multicenter clinical study [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(5): 973-978.
- [14] Liu J, Zhang G L, Huang G Q, et al. Therapeutic effect of Jinzhen Oral Liquid for hand foot and mouth disease: a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled trial [J]. PLoS One, 2019, 9(4): e94466.
- [15] Li X H, Zhang C, Shi Q S, et al. Improving the efficacy of conventional therapy by adding andrographolide sulfonate in the treatment of severe hand, foot, and mouth disease: a randomized controlled trial [J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2013, doi: 10.1155/2013/316250.
- [16] Lin H L, Huang L T, Zhou J, et al. Efficacy and safety of interferon- α 2b spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: a multicenter, randomized, double-blind trial [J]. Arch Virol, 2016, 161: 3073-3080.
- [17] Li X H, Li S J, Xu Y, et al. Effect of integrated Chinese and western medicine therapy on severe hand, foot and mouth disease: a prospective, randomized, controlled trial [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(12): 887-892.
- [18] Li X H, Zhang X, Ding J B, et al. Comparison between Chinese herbal medicines and conventional therapy in the treatment of severe hand, foot, and mouth disease: a randomized controlled trial [J]. Evid-Based Complement Alternat Med, 2014, doi:10.1155/2014/140764.
- [19] Lin H, Zhou J, Lin K, et al. Efficacy of *Scutellaria baicalensis* for the treatment of hand, foot, and mouth disease associated with encephalitis in patients infected with EV71: a multicenter, retrospective analysis [J]. BioMed Res Int, 2016, doi:10.1155/2016/5697571.
- [20] Huang X Y, Zhang X, Wang F, et al. Clinical efficacy of therapy with recombinant human interferon α 1b in hand, foot, and mouth disease with enterovirus 71 infection [J]. Arch Virol, 2016, 161: 3073-3080.
- [21] 马融, 胡思源. 儿科疾病中医药临床研究技术要点

- [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.
- Ma R, Hu S Y. *Key Technical Points of TCM Clinical Research on Pediatric Diseases* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2012.
- [22] 张 天. 不同肠道病毒感染所致手足口病患儿的临床特征及免疫指标对比分析 [J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(4): 476, 478.
- Zhang T. Comparative analysis of clinical features and immune indexes of children with hand-foot-mouth disease caused by enterovirus infection [J]. Chin J Control Endem Dis, 2018, 33(4): 476, 478.
- [23] 覃 艺, 邓燕艺, 赖昌生, 等. 554例儿童重症手足口病的临床特征分析 [J]. 医学信息, 2018, 31(11): 115-117.
- Xun Y, Deng Y Y, Lai C S, et al. Analysis of clinical features of severe hand foot and mouth disease in 554 children [J]. Med Inform, 2018, 31(11): 115-117.
- [24] 马 融, 胡思源, 王有鹏, 等. 小儿手足口病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(5): 465-471.
- Ma R, Hu S Y, Wang Y P, et al. Guideline on evaluation of Chinese medical research for treatment of hand-foot-and-mouth disease in children [J]. Drug Eval Res, 2015, 38(5): 465-471.
- [25] 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.
- Zheng X Y. *Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicine (Trial)* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002.
- [26] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准手足口病诊断 [S]. 2018: 2-3.
- National Health and Family Planning Commission, PRC. People's Republic of China health industry standard for HFMD diagnosis [S]. 2018: 2-3.
- [27] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 675-678.
- Hand-foot-mouth Disease Clinical Expert Group. Ministry of Health. Consensus of experts on clinical treatment of severe cases of enterovirus 71 (EV71) infection [J]. Chin J Pediatr, 2011, 49(9): 675-678.
- [28] Lu Q B, Zhang X A, Wo Y, et al. Circulation of coxsackie virus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China 2009—2011 [J]. PLoS One, 2012, 7(12): 1-8.
- [29] 张杨武. 实时荧光PCR法在手足口病病毒检测中应用分析 [J]. 标本免疫分析与临床, 2019, 11(26): 1872-1875.
- Zhang Y W. The Application of real-time fluorometric PCR in detection of hand-foot-mouth disease virus [J]. Lab Immunoassays Clin Med, 2019, 11(26): 1872-1875.
- [30] 马东礼, 刘必忱. 肠道病毒71型致病机制及检测方法研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 11(38): 3159-3161.
- Ma D L, Liu B C. Advances in research on pathogenesis and detection methods of enterovirus 71 [J]. Int J Lab Med, 2017, 11(38): 3159-3161.
- [31] 邵彦雄, 周海文. 壳聚糖口腔贴膜治疗轻型复发性阿弗他溃疡随机对照临床研究 [J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(1): 36-40.
- Shao Y X, Zhou H W. Treating recurrent aphthous stomatitis with oral mucoadhesive films containing chitosan: a clinical randomized controlled study [J]. J Prevent Treat Stomatol Dis, 2020, 28(1): 36-40.

[责任编辑 李红珠]