

## 【儿科常见病中药新药临床试验设计与评价技术指南】

### 急性上呼吸道感染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:** 《急性上呼吸道感染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, 讨论具有急性上呼吸道感染疾病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗急性上呼吸道感染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、试验流程、有效性评价、安全性观察、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、研究者在中药治疗急性上呼吸道感染的临床试验设计中提供借鉴与参考。

**关键词:** 急性上呼吸道感染; 中药; 临床试验; 技术指南; 儿童

**中图分类号:** R287.5; R288.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 02-0237-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.001

### Guideline on design and evaluation of clinical trials for Chinese medicine in common pediatric diseases: Acute upper respiratory tract infection

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: Acute Upper Respiratory Tract Infection* 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 acute upper respiratory tract infection, 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 acute upper respiratory tract infection 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, trial process, effectiveness evaluation, safety observation, 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 acute upper respiratory tract infection with traditional Chinese medicine.

**Key words:** acute upper respiratory tract infection; Chinese medicine; clinical trials; guideline; children

《急性上呼吸道感染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,重点讨论具有急性上呼吸道感染、儿童和中药特点的临床定

收稿日期: 2022-12-19

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

位、试验设计与实施等相关问题,为中药治疗急性上呼吸道感染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

本文件提出了中药治疗儿童急性上呼吸道感染临床随机对照试验的设计与评价的主要方法。

本文件适用于中药新药及上市后评价的临床随机对照试验设计,供申办者或合同研究组织、研究者参考使用。

## 2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

### 3.1 急性上呼吸道感染(acute upper respiratory infection)

急性上呼吸道感染简称“上感”,是以鼻腔、咽或喉部急性炎症为主的一个总称,亦常用感冒、鼻炎、急性鼻咽炎、急性咽炎、急性扁桃体炎等病名诊断<sup>[1]</sup>。临床主要表现为发热、鼻塞、流涕、喷嚏、咽痛、咳嗽、头痛等,对于婴幼儿,则多伴有烦躁、呕吐、腹泻、食欲减退和睡眠困难等症状。

### 3.2 普通感冒(common cold)

普通感冒俗称“感冒”,为上感中最常见的疾病类型,又称急性鼻咽炎<sup>[2]</sup>,或急性感染性鼻炎<sup>[3]</sup>,是一种急性自限性上呼吸道病毒感染<sup>[4]</sup>。临床表现以鼻咽部的炎症症状为主,全身症状轻度或无。

### 3.3 急性咽-扁桃体炎(acute pharyngitis-tonsillitis)

急性咽炎为咽黏膜、黏膜下组织的急性炎症,常累及咽部淋巴组织,临床以咽痛、咽干、咽黏膜充血等症状为主要表现。急性扁桃体炎一般认为是急性咽炎的一部分。因其病程和并发症与急性咽炎不尽相同,因此既可以单独作为一个病,也可并入咽炎<sup>[1]</sup>。

### 3.4 急性中耳炎(acute otitis media)

急性中耳炎指由细菌和(或)病毒等病原体经咽鼓管直接进入鼓室引起中耳腔黏膜感染,通常继发于普通感冒,在48 h内发病。分为急性非化脓性中耳炎和急性化脓性中耳炎。前者,多认为属于普通感冒范畴;后者,则属于普通感冒并发症,常见的致病菌主要为肺炎球菌,其次为未分型流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌等<sup>[5]</sup>。

### 3.5 急性鼻-鼻窦炎(acute rhinosinusitis)

急性鼻-鼻窦炎指鼻腔和鼻窦黏膜部位的急性感染,症状持续但不超过12周,或脓涕伴有高热(体温 $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ )持续至少3 d。包括病毒性和细菌性。前者,症状一般在10 d之内缓解,多将其归类于普通感冒范畴;后者,即通常所指、归类于普通感冒并发症范畴,一般持续10 d以上,且疾病初期多出现严重症状包括脓涕、高热和头痛等,常见的致病菌为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌<sup>[6]</sup>。

## 4 概述

急性上呼吸道感染简称“上感”,为外鼻孔至环状软骨下缘包括鼻腔、咽或喉部急性炎症的总称,炎症可波及邻近器官,属于部位诊断病名。主要病原体是病毒,少数是细菌。临床表现的主要类型为普通感冒、急性病毒性咽-扁桃体炎,还可以包括疱疹性咽峡炎、咽结合膜热、急性细菌性咽-扁桃体炎、急性喉炎等。本病可发生于儿童的任何年龄段,学龄前儿童平均每年发生6~8次,年长儿和成人相同,平均每年发生2~4次<sup>[7]</sup>。症状一般持续7~10 d,对于婴幼儿,症状可持续至2周<sup>[2,8-9]</sup>,大概有2/3的患儿会出现咳嗽,其他症状消失后,部分患儿的咳嗽可能还会持续1~2周<sup>[3]</sup>。在不同年龄段的儿童中,症状的表现形式、严重程度及持续时间有较大差异。

本病的病原体以病毒为主,可占90%以上<sup>[1]</sup>。常见的病毒包括鼻病毒、冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、腺病毒、人偏肺病毒等。其中,鼻病毒、冠状病毒和流感病毒最为常见<sup>[7]</sup>。本病全年散发,但通常在秋季和冬季流行,各种病毒以可预测的方式在社区中进行传播<sup>[3-4]</sup>。例如,鼻病毒在秋季开始流行,然后副流感病毒逐渐增加,呼吸道合胞病毒、流感病毒和冠状病毒感染则在冬季流行;在整个感冒季节,腺病毒以低感染率持续流行。大多数感冒症状的发生,可能源于病毒的先天免疫反应,而不是病毒本身对呼吸道的直接损害<sup>[3-4]</sup>。鼻腔分泌物从透明变为黄色或白色、绿色与

中性粒细胞的趋化有关,与阳性细菌培养物的增加无关<sup>[4]</sup>。

本病以支持性治疗为主,包括补充足够的水分,摄入温热的流质,或鼻腔盐水滴鼻、洗鼻<sup>[10]</sup>。症状明显,影响日常生活时,可选用对症治疗药物,如抗组胺药、减充血剂、镇咳药、祛痰药、解热镇痛药等,婴幼儿需慎重<sup>[2,11]</sup>。维生素C、锌和顺势疗法对本病可能具有一定治疗作用,但缺少高质量证据<sup>[12-14]</sup>。

儿童上感,相当于中医儿科学的“感冒”。病因以风邪为主,常兼杂寒、热、暑、湿、燥诸邪<sup>[15]</sup>。临床常见风寒感冒、风热感冒、暑邪感冒等常证,以及夹痰、夹滞、夹惊兼证<sup>[16]</sup>,也可表现为表里俱热证、外寒内热证等。

## 5 设计与评价技术要点

### 5.1 临床定位

用于儿童上感的中药临床试验,其适应证定位既可以概括性定位于上感,也可以根据药物主要针对的病因和症状,选择定位于流行性感、急性咽-扁桃体炎(另设专篇)等;其中医证候,则可以定位在风寒证、风热证、表里俱热证或外寒内热证,及其兼夹食滞证等。其试验目的,常以综合评价主要鼻咽局部症状及全身症状的改善作用为主<sup>[17-20]</sup>;也可以评价对病治疗效果为主<sup>[21-24]</sup>,如缩短病程/热程、提高疾病治愈率;根据药物的主要作用机制,还可以评价主要单项症状(如鼻塞、咳嗽、发热)的改善效果为主<sup>[25-27]</sup>。

### 5.2 试验总体设计

建议采用随机、双盲、安慰剂平行对照、优效性检验、多中心临床研究的方法。

**5.2.1 随机** 建议采用分层区组随机法,常以中心、用药年龄段为分层因素。

**5.2.2 对照** 上感或普通感冒具有自限性,延迟用药一般不会产生严重后果,建议选择安慰剂或极低剂量对照。考虑到儿童安慰剂对照试验临床实施的困难,也可以选择上市同类中药制剂、低剂量试验药作对照,但均应采用优效设计。

**5.2.3 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,可以采用双/单模拟技术。未设计盲法者,应说明采取控制偏倚的措施,如第三方评价。

**5.2.4 多中心** 至少3家中心同期进行。

**5.2.5 样本量计算** 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,要符合统计学

要求,参考试验药和(或)对照药的前期临床研究数据,同时应考虑安慰剂效应。

### 5.3 诊断标准与辨证标准

上感的西医诊断,主要依据临床症状,但须排除其他疾病,可自行参照《诸福棠实用儿科学》第8版<sup>[1]</sup>制定项目专用的诊断条件。若以普通感冒为适应证,可参照《中国儿童普通感冒规范诊治专家共识(2013年)》<sup>[2]</sup>。由本项目组整理的上述两项诊断内容。

小儿感冒的中医辨证,建议参照本项目组基于《中医儿科常见病诊疗指南·小儿感冒》(2012)<sup>[16]</sup>制订的标准。不在此范围内的证候类型,如外寒内热证、表里俱热证,可自行组织制定。

### 5.4 受试者的选择与退出

**5.4.1 受试人群与入选标准** 本病全年龄段皆可发病,一般以1~13岁(<14岁)儿童作为受试人群。

其入选标准,主要包括<sup>[17-27]</sup>:(1)应符合西医诊断和中医辨证标准,知情同意过程符合伦理学要求,监护人或与受试儿童( $\geq 8$ 岁)共同签署知情同意书。(2)以缓解鼻咽局部及全身症状或改善中医证候/症状,或缩短病程/热程为主的试验,一般限定病程在24~48 h以内。(3)以评价单项症状(如鼻塞、咳嗽、发热)为主的试验,一般应限定主要症状严重程度,如鼻塞严重程度 $\geq 3$ 分(5点Likert),咳嗽的视觉模拟评分(VAS)/Wong-Baker评分(WBS) $\geq 4$ 分,服药前体温不小于38.0℃等。

**5.4.2 排除标准** 主要包括<sup>[17-27]</sup>:(1)应排除其他原因引起的鼻炎(如变应性、季节性、血管运动性和药物性鼻炎),鼻腔异物,或异物吸入,以及鼻或鼻窦结构异常等。(2)应排除具有上感样前驱症状的传染病,如幼儿急疹、麻疹、猩红热、流行性脑脊髓膜炎、百日咳、脊髓灰质炎等。(3)应结合中医药的作用优势,排除细菌感染性上呼吸道及相关疾病,如急性细菌性鼻-鼻窦炎、急性化脓性扁桃体炎、急性化脓性中耳炎等。也可以考虑将血白细胞计数、中性粒细胞计数和C-反应蛋白设限,尽可能排除研究者考虑为细菌感染的患儿。(4)根据适应证和目标定位,可以考虑将特殊类型上感(咽结合膜热、疱疹性咽峡炎)排除。对于明确临床诊断为流行性感、患儿,也要考虑排除。(5)应排除属于广义上感范畴的、可导致急性喉梗阻的急性感染性喉炎、急性喉痉挛、急性会厌炎婴幼儿患者。(6)入组前应用过对试验药物有效性评价有影响的药物的患儿,如具有清热解毒、疏风解表类的中药、抗病毒类药物,也应

排除。(7)应排除属于试验用药物禁忌证的患儿,例如含有金银花制剂的中药研究,不应纳入葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症者。

**5.4.3 研究者决定退出** 试验中,患儿出现严重不良事件,或发生并发症(如急性中耳炎、急性鼻窦炎、急性支气管炎、肺炎)等,或确诊传染病等,研究者应考虑决定是否终止治疗。

## 5.5 干预措施

**5.5.1 用药方法** 本病的中药临床试验应根据试验药物特点、既往临床经验以及前期研究结果,确定各年龄段给药的剂量、次数和疗程。建议以国内普遍采用的年龄分期为基础<sup>[1]</sup>,划分给药年龄段。

**5.5.2 基础治疗与合并用药** 为保护受试者,对于发热(腋温 $\geq 38.2^{\circ}\text{C}$ )患儿,或因发热导致患儿痛苦不适时<sup>[28]</sup>,建议应用对乙酰氨基酚作为补救药物。因布洛芬有较强的抗炎作用,一般不主张使用。应禁止使用可能对主要指标评价有影响的药物,如抗病毒药、糖皮质激素,抗组胺、减充血、祛痰、镇咳、支气管扩张类药物,具有同类作用的中药,以及维生素C、锌、顺势疗法等。

## 5.6 试验流程

本病无法设计导入期。因其平均病程约为7 d<sup>[2]</sup>,以改善鼻咽部及全身症状为主的试验,建议疗程3~5 d。以缩短病程为主的试验,疗程可适当延长至7 d或更长,并且设计一定的随访期,以观察到更多的终点事件<sup>[21]</sup>。以评价单项症状(如鼻塞、咳嗽、发热)为主的试验,建议疗程不超过3 d<sup>[26-27]</sup>。

至少应设计基线、治疗观察结束两个访视时点。若评价完全退热作用,建议每6~8小时记录1次体温。若评价缓解咳嗽症状作用,至少每天记录1次咳嗽评分;评价即时解热作用,应选择刻下发热患儿,在首次用药后每0.5~1小时记录1次体温,连续观察4~6 h;评价缓解鼻塞症状作用,应在首次用药后每1小时记录1次症状变化,一般连续观察6~8 h。

## 5.7 有效性评价

**5.7.1 评价指标** 儿童上感的有效性评价,主要包括鼻咽局部及全身症状严重程度的综合评价、病程或热程评价、单项状严重程度评价及中医证候评价等几个方面。

评价指标主要包括<sup>[17-27,29]</sup>:(1)上感或普通感冒相关量表或主要症状体征分级量化评分,或基于这些评分定义的疾病疗效有效率,或其与时间的曲线下面积(AUC);(2)疾病痊愈时间或疾病痊愈率、完

全退热时间或完全退热率;(3)咳嗽症状相关积分/量表评分,或基于这些积分/评分定义的咳嗽症状有效率;(4)首日用药当晚的小儿咳嗽问卷评分(PCQ)变化值;(5)首次用药后1~8 h的鼻塞评分变化值;(6)首次用药后4~6 h内的体温变化值,退热起效时间;(7)中医证候评分或疗效,单项症状疗效;(8)其他可选指标,如并发症发生率,抗生素使用情况、补救药物使用次数等。

根据研究目的,建议优选上述1项指标为主进行评价,并合理选择次要指标,使评价具有系统性。具体包括:(1)以改善鼻咽局部及全身症状为主的试验,建议根据局部症状和(或)全身症状评价的需要,选择儿童威斯康辛上呼吸道感染症状调查表(WURSS-K),或加拿大急性呼吸道疾病和流感量表(CARIFs),国内常选择上感或普通感冒的主要症状体征评分,以其评分或其定义的疾病疗效有效率为主要评价指标,主要评价时点建议选择在治疗满3 d。若以评价中医证候或症状为主,建议以治疗终点的中医证候有效率为主要指标。(2)以评价缩短病程或热程为主的试验,建议选择疾病痊愈时间或疾病痊愈率、完全退热时间或完全退热率为主要评价指标。若选择时间指标,建议观察时间适当延长,尽可能观察到更多痊愈或完全退热病例,以减少截尾数据;若选择率的指标,建议主要评价时点选择在治疗满3 d或5 d(完全退热时间应 $\leq$ 疾病的痊愈时间)。(3)以评价单项症状为主的试验,如即时解热作用的试验,建议选择首次用药后4~6 h内体温变化值或退热起效时间为主要指标;缓解鼻塞症状的试验,建议以首次用药后1~8 h的鼻塞评分变化值为主要指标;即时缓解咽痛的试验,建议以首次用药后4~6 h内的咽痛WBS评分变化值,或以其定义的起效时间等,为主要指标;针对咳嗽症状的试验,可以选择咳嗽症状积分或咳嗽WBS/VAS评分,或以其定义的咳嗽有效率,也可以选择首日用药当晚的PCQ问卷评分变化值作为主要指标,评价时点一般设计在用药满3 d或1 d。

**5.7.2 指标测量方法** (1)上感的综合性评估工具:可用CARIFs、威斯康辛州上呼吸道症状调查表(WURSS)。<sup>①</sup>CARIFs:已完成其中文版的开发和验证,包含16个条目,症状(7项)、功能(6项)和对父母的影响(3项)3个维度,适用于12岁以下儿童<sup>[30]</sup>,特别是以全身症状为主的急性呼吸道疾病。<sup>②</sup>WURSS:1个系列的呼吸道症状评估量表,如WURSS-21、WURSS-11、WURSS-K等,目前暂无中

文版。其中,WURSS-K是专门针对儿童开发的量表,分为疾病整体、局部症状和生活质量3个维度,采用4分笑脸法进行严重程度评估。该表新近已完成量表学验证<sup>[31]</sup>,主要适用于呼吸道局部症状的评估。③主要症状评分:根据试验药物的作用特点,也可以选择上感或普通感冒的若干个主要症状,如鼻塞、流涕、喷嚏、咽红肿痛、咳嗽、咯痰、嘶哑、发热、头痛、肌肉疼痛、乏力、食欲不振、呕吐等,以其分级量化评分或采用5点Likert量表评分,予以综合评估。

(2)儿童咳嗽的评估工具:常用的有咳嗽症状积分、咳嗽的VAS/WBS评分、小儿咳嗽问卷(PCQ),以及父母代评儿童急性咳嗽特异性生活质量问卷(PAC-QOL)、父母咳嗽特异性生活质量问卷简化版(PC-QOL-8)。①咳嗽症状积分:来自中华医学会呼吸病学会发布的《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》,分日间咳嗽评分和夜间咳嗽评分2个部分,每部分按严重程度分4级,反映了咳嗽的频率、强度和受生活质量影响状况,虽缺乏量表学验证,但简单易行<sup>[32]</sup>。②PCQ、PAC-QOL、PC-QOL-8:均经过量表学验证<sup>[33-35]</sup>,具有可靠的信度和效度,但暂无中文版。3种量表均采用7点Likert赋分法。PCQ包含5个条目,评估患儿的咳嗽频率、严重程度,对自身睡眠、对家长睡眠的影响,以及对患儿生活质量的影响。PAC-QOL、PC-QOL-8均为家长代评量表,评估家长对患儿咳嗽的感受和担忧。PAC-QOL适用于12岁以下的儿童,分为生理、社交和情感3个方面;PC-QOL-8适用于1~6岁的儿童,分为生理、社交和心理。③咳嗽的VAS评分:为一种线性计分法,1条长度为100 mm的直线,横线的左端为0,表示无咳嗽;右端为100,表示咳嗽非常严重、丧失生活能力(如玩耍或学习、睡眠)。VAS被广泛用于临床,可操作性强。有研究显示,咳嗽的VAS评分与客观咳嗽评估工具有相当强的相关性,对咳嗽的严重程度变化有较高的敏感性<sup>[36]</sup>。WBS具有可靠的信、效度<sup>[37]</sup>,原量表按照疼痛的严重程度,用6种面部表情,从微笑到哭泣的不同表情来描述疼痛症状,分别赋0、2、4、6、8、10分,适用于3岁及以上儿童,也可用于小儿咳嗽严重程度评价。

(3)中医证候分级量化标准:建议参照本项目组依据《中医儿科常见病诊疗指南·小儿感冒》<sup>[16]</sup>制定的标准,自行确定主、次症及其权重。

**5.7.3 终点指标定义** (1)疾病疗效“有效”:据文献,CARIFs总表及症状维度(减分率)的最小临床

重要差异(MCID)值别为50%、45%<sup>[38]</sup>。可以将疾病疗效“有效”定义为体温恢复正常,CARIFs总分或症状维度分治疗后减少50%及以上。此外,也可以考虑用WURSS-K症状维度评分或鼻咽局部和全身症状评分,代替CARIFs症状维度评分。(2)临床痊愈:可以定义为用药后体温正常,主要症状(鼻塞、流涕、喷嚏、咳嗽、咽痛)降至无或轻度,不影响日常学习生活及睡眠,并维持24 h以上<sup>[22-24]</sup>。(3)完全退热:可以定义为首次用药后体温降至37.2℃及以下,且持续24 h以上<sup>[22-24]</sup>。(4)咳嗽症状“有效”:有研究显示,VAS的最小临床显著性差异(MID)为17 mm,PAC-QOL的条目平均下降值的MID为0.98、PC-QOL-8的MID为0.90。试验设计时,可以定义为咳嗽改善的程度超过MID<sup>[34-35,39]</sup>。(5)退热起效:可以定义为首次用药后体温下降至少0.5℃或恢复正常<sup>[19,23]</sup>。(6)中医证候“有效”:建议定义为中医证候积分减少50%以上<sup>[22]</sup>。(7)单项症状“有效”:建议定义为症状严重程度至少降低1个等级<sup>[23-24]</sup>。

## 5.8 安全性观察

用于儿童上感的中药,大多由药食两用药材组成,其临床安全性观察,一般只需选用常规安全性指标,甚至可以适当减少有创性检查例数和采血量。但部分中药制剂中,也常内含苦寒通下之药味,可能会导致的呕吐、腹泻等不良反应。

许多对症治疗药物,对于儿童来讲也需要谨慎使用。例如,减充血剂,应注意其可能出现的中枢兴奋作用,以及鼻局部不良反应;祛痰剂,应观察其可能导致的恶心、呕吐、胃部不适等消化道不良反应;镇咳药,则不建议使用含可待因或氢可酮的复方药物,使用右美沙芬,应观察其可能出现的头晕、胃肠功能紊乱等不良反应<sup>[11]</sup>。

## 5.9 试验的质量控制

应注意以下两点:(1)设置《受试者日志》,其图表应便于父母和(或)儿童理解,培训填写方法和时间;感冒的症状评价,多以主观自我报告为主,可以选择过去24 h症状严重程度的峰值,或症状的平均严重程度进行记录。无论哪种情况,对儿童都具有一定挑战,建议6岁以上儿童,在家长的协助下填写;6岁以下儿童,由家长代为填写。(2)以即时解热为目标的试验,建议留院观察4~6 h,采用统一的标准进行体温测量,每0.5~1小时测量1次。

## 6 说明

本文件主要适用于上感和普通感冒。因小部分上感可由细菌感染所致,普通感冒虽定义为病毒

感染但临床上难以鉴别,为减少混杂因素,应考虑排除细菌感染病例。本系列指南另设的急性咽炎-扁桃体炎专篇,介绍了临床快速初步判断细菌感染的方法,可操作性强,可资借鉴。

本指南也适用于病毒性咽-扁桃体炎。可以认为,该病是以咽、扁桃体局部症状为主要表现的上感,可以参照本文件以上感为适应证设计临床试验,并参考急性咽-扁桃体炎专篇,将咽部症状的严重程度作为入选条件,主要评价改善咽部主、客观症状效果。

主要发病于夏季的肠道病毒感染(如柯萨奇病毒和埃可病毒),可以引发疱疹性咽峡炎,既往多归属于特殊类型的上感范畴。因肠道病毒的预后转归,与其他呼吸道病毒不尽相同,建议参考本系列指南的手足口病专篇,设计临床试验。

目前,适用于儿童的鼻咽局部及全身症状的评分工具,包括主要症状体征的分级量化或Likert评分、CARIFs、WURSS-K等。其中,主要症状体征评分最常用,但缺乏量表学验证;CARIFs已有中文版本,但其侧重评价患儿功能和对父母的影响,仅对发热、头痛、肌肉酸痛、呕吐和鼻塞流涕、咽痛和咳嗽7项症状进行评估,呼吸道症状仅包括最重要的3个;WURSS-K是新近开发的、适用于儿童的呼吸道症状评估量表,包括疾病整体、感冒症状和生活质量3个维度,其症状维度含流涕、鼻塞、喷嚏、咽痛(吞咽痛)、咳嗽、倦怠6种症状,已经量表学验证,但尚无中文版本。上述工具各有千秋,均可选择使用。

**本指南执笔人:**胡思源(天津中医药大学第一附属医院)。

**本指南起草专家:**马融(天津中医药大学第一附属医院)、胡思源(天津中医药大学第一附属医院)、王雪峰(辽宁中医药大学附属医院)、徐保平(首都医科大学附属北京儿童医院)、李新民(天津中医药大学第一附属医院)、吴力群(北京中医药大学东方医院)、张葆青(山东中医药大学附属医院)、胡艳(首都医科大学北京儿童医院)、薛征(上海市中医医院)、黄宇虹(天津中医药大学第二附属医院)、闫永彬(河南中医药大学第一附属医院)、钟成梁(天津中医药大学第一附属医院)。

**本指南定稿专家:**汪受传(南京中医药大学)、熊磊(云南中医药大学)、胡镜清(中国中医科学院中医基础理论研究所)、丁樱(河南中医药大学第一附属医院)、徐荣谦(北京中医药大学东直门医院)、

虞坚尔(上海市中医医院)、杨忠奇(广州中医药大学第一附属医院)、高蕊(中国中医科学院西苑医院)、刘建忠(湖北省中医院)、何平(云南省中医医院)、冀晓华(中国中医科学院西苑医院)、孙丽平(长春中医药大学附属医院)、王俊宏(北京中医药大学东直门医院)、万力生(深圳市儿童医院)、袁斌(江苏省中医院)、杨一民(厦门市中医医院)、张喜莲(天津中医药大学第一附属医院)、戎萍(天津中医药大学第一附属医院)、王卉(天津中医药大学第一附属医院)、陈常青(天津中草药杂志社)、李红珠(天津中草药杂志社)、李磊(中国中药协会)。

**指南工作组:**蔡秋晗(天津中医药大学第一附属医院)、李梅芳(天津中医药大学第一附属医院)、郭圣璇(天津中医药大学第一附属医院)。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 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 Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2015.
- [2] 陆权,安淑华,艾涛,等. 中国儿童普通感冒规范诊治专家共识(2013年)[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(9): 680-686.  
Lu Q, An S H, Ai T, et al. Expert consensus on standardized diagnosis and treatment of common cold in children in China (2013) [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2013, 28(9): 680-686.
- [3] Kliegman R M, Stanton B F, Geme J S, et al. *Nelson textbook of pediatrics 2-Volume Set* [M]. 20th Ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.
- [4] Pappas D E. The common cold in children: Clinical features and diagnosis [EB/OL]. (2020-04-06)[2021-03-25]. <https://www.uptodate.com/>.
- [5] 许政敏,张建基. 儿童急性中耳炎诊疗——临床实践指南(2015年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(2): 81-84.  
Xu Z M, Zhang J J. Clinical practice guideline for diagnosis and treatment of acute otitis media in children (2015) [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2016, 31(2): 81-84.
- [6] 许政敏,王智楠,姚红兵. 儿童急性感染性鼻-鼻窦炎诊疗——临床实践指南(2014年制订)[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(7): 512-514.  
Xu Z M, Wang Z N, Yao H B. Clinical practice guideline for diagnosis and treatment of acute infectious rhinosinusitis in children (2014) [J]. *Chin J Pract Pediatr*,

- 2015, 30(7): 512-514.
- [7] Heikkinen T, Järvinen A. The common cold [J]. *Lancet*, 2003, 361(9351): 51-55.
- [8] Thompson M, Vodicka T A, Blair P S, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: Systematic review [J]. *BMJ*, 2013, 347: f7027.
- [9] Pappas D E, Hendley J O, Hayden F G, et al. Symptom profile of common colds in school-aged children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(1): 8-11.
- [10] Cabailot A, Vorillon P, Roca M, et al. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections in infants and children: A systematic review and meta-analysis [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2020, 36: 151-158.
- [11] 陈爱欢, 陈慧中, 陈志敏, 等. 儿童呼吸安全用药专家共识: 感冒和退热用药 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2009, 24(6): 442-446.
- Chen A H, Chen H Z, Chen Z M, et al. Expert consensus on pediatric respiratory safety medication: Cold and antipyretic medication [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2009, 24(6): 442-446.
- [12] Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1): CD000980.
- [13] Das R R, Singh M. Oral zinc for the common cold [J]. *JAMA*, 2014, 311(14): 1440-1441.
- [14] Hawke K, van Driel M L, Buffington B J, et al. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4(4): CD005974.
- [15] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 第7版. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- Wang S C. *Pediatrics of Chinese Medicine* [M]. 7th Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2002.
- [16] 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 2012.
- Guidelines for diagnosis and treatment of common diseases of pediatrics in traditional Chinese medicine [S]. 2012.
- [17] Baldassarre M E, Mauro A D, Labellarte G, et al. Resveratrol plus carboxymethyl- $\beta$ -glucan in infants with common cold: A randomized double-blind trial [J]. *Heliyon*, 2020, 6(4): e03814.
- [18] Fazekas T, Eickhoff P, Pruckner N, et al. Lessons learned from a double-blind randomised placebo-controlled study with a iota-carrageenan nasal spray as medical device in children with acute symptoms of common cold [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2012, 12: 147.
- [19] 王亚军, 吴力群, 徐勇胜, 等. 小儿豉翘清热颗粒治疗儿童急性上呼吸道感染的疗效及安全性研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(14): 2181-2184.
- Wang Y J, Wu L Q, Xu Y S, et al. Efficacy and safety of Child Chiqiao Qingre Granules in treatment of children with acute upper respiratory tract infections [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2018, 28(14): 2181-2184.
- [20] 胡思源, 马融, 陈馨雨, 等. 芩香清解口服液治疗儿童急性上呼吸道感染表里俱热证的多中心III期临床研究 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(10): 1152-1156.
- Hu S Y, Ma R, Chen X Y, et al. Multi-center phase III clinical trial of Qinxiang Qingjie Oral Liquid for treating pediatric patients of acute upper respiratory infection with syndrome of heat in both exterior and interior [J]. *Chin J New Drugs*, 2017, 26(10): 1152-1156.
- [21] Taylor J A, Weber W, Standish L, et al. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: A randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 292(1): 135-136.
- [22] 周丛笑, 王俊宏, 陈竹, 等. 小儿风热清合剂治疗儿童急性上呼吸道感染(风热感冒证)的多中心临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(12): 2450-2456.
- Zhou C X, Wang J H, Chen Z, et al. Multicenter clinical trial of Xiaoer Fengreqing Mixture in treatment of acute upper respiratory tract infection (anemopyretic cold) in children [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(12): 2450-2456.
- [23] 李梅芳, 胡思源, 李新民, 等. 小儿热速清糖浆治疗儿童急性上呼吸道感染表里俱热证随机对照多中心研究 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(18): 1617-1622.
- Li M F, Hu S Y, Li X M, et al. A randomized controlled multicenter study on Xiaoer Resuqing Syrup in treating Children acute upper respiratory tract infection with heat syndrome of both exterior and interior [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 61(18): 1617-1622.
- [24] 王海, 褚亚军, 刘英副, 等. 热炎宁合剂治疗小儿急性上呼吸道感染多中心临床研究 [J]. *天津中医药*, 2019, 36(2): 141-144.
- Wang H, Chu Y J, Liu Y F, et al. Multicenter clinical research to treat the acute upper respiratory tract infection in children with Reyaning Mixture [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2019, 36(2): 141-144.
- [25] Gelotte C K, Albrecht H H, Hynson J, et al. A multicenter, randomized, placebo - controlled study of pseudoephedrine for the temporary relief of nasal congestion in children with the common cold [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(12): 1573-1583.
- [26] Choi S J, Moon S, Choi U Y, et al. The antipyretic efficacy and safety of propacetamol compared with dexibuprofen in febrile children: A multicenter, randomized, double-blind, comparative, phase 3 clinical trial [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 201.

- [27] Cohen H A, Hoshen M, Gur S, et al. Efficacy and tolerability of a polysaccharide-resin-honey based cough syrup as compared to carbocysteine syrup for children with colds: A randomized, single-blinded, multicenter study [J]. *World J Pediatr*, 2017, 13(1): 27-33.
- [28] 罗双红, 舒敏, 温杨, 等. 中国0至5岁儿童病因不明急性发热诊断和处理若干问题循证指南(标准版) [J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(2): 81-96.  
Luo S H, Shu M, Wen Y, et al. Evidence-based guidelines for the diagnosis and management of acute fever of unknown origin in children aged 0 — 5 years in China (standard edition) [J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2016, 11(2): 81-96.
- [29] Barrett B. Wisconsin upper respiratory symptom survey for kids — daily symptom report [EB/OL]. [2022-12-02]. <https://www.fammed.wisc.edu/wurss/use/free-look/>.
- [30] 徐田华, 胡思源, 晋黎, 等. «加拿大急性呼吸道疾病和流感量表»中文版本的修订与信度效度检验 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(1): 1-5.  
Xu T H, Hu S Y, Jin L, et al. Revision and evaluation of the reliability and validity of the Chinese version of Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale [J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2014, 9(1): 1-5.
- [31] Schmit K M, Brown R, Hayer S. et al. Wisconsin upper respiratory symptom survey for kids: Validation of an illness-specific quality of life instrument [J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(6): 1207-1214.
- [32] 赖克方. 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.  
Lai K F. Guideline for diagnosis and treatment of cough (2009) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2009, 32(6): 407-413.
- [33] Hartnick C J, Zurakowski D, Haver K. Validation of a pediatric cough questionnaire [J]. *Ear Nose Throat J*, 2009, 88(11): 1213-1217.
- [34] Anderson J S, Newcombe P A, Marchant J M, et al. An acute cough-specific quality-of-life questionnaire for children: Development and validation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5): 1179-1185.
- [35] Newcombe P A, Sheffield J K, Chang A B. Parent cough-specific quality of life: Development and validation of a short form [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4): 1069-1074.
- [36] Chang, A B. Relation between measurements of cough severity [J]. *Arch Dis Child*, 2003, 88(1): 57-60.
- [37] Keck J F, Gerkensmeyer J E, Joyce B A, et al. Reliability and validity of the Faces and Word Descriptor Scales to measure procedural pain [J]. *J Pediatr Nurs*, 1996, 11(6): 368-374.
- [38] 郭圣璇, 胡思源, 光军秀, 等. 加拿大急性呼吸道疾病和流感量表中文版在儿童普通感冒中的最小临床重要差异值研究 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(5): 1010-1015.  
Guo S X, Hu S Y, Guang J X, et al. Minimal clinically important difference of Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale Chinese version in children with common cold [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(5): 1010-1015.
- [39] Lee K K, Matos S, Evans D H, et al. A longitudinal assessment of acute cough [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(9): 991-997.

[责任编辑 李红珠]