

## 急性咽炎和扁桃体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:** 《急性咽炎和扁桃体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, 讨论具有病种、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗儿童急性咽炎和扁桃体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、给药方案、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、研究者在中药治疗儿童急性咽炎和扁桃体炎的临床试验设计中提供借鉴与参考。

**关键词:** 急性咽炎; 急性扁桃体炎; 儿童; 中药; 临床试验; 技术指南

中图分类号: R287.5; R288.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)02-0245-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.002

## Guideline on design and evaluation of clinical trials for Chinese medicine in common pediatric diseases: Acute pharyngitis and tonsillitis

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 Pharyngitis and Tonsillitis* 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 diseases, 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 pharyngitis and tonsillitis in children 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, administration scheme, 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 childhood functional constipation with traditional Chinese medicine.

**Key words:** acute pharyngitis; acute tonsillitis; children; Chinese medicine; clinical trials; guideline

《急性咽炎和扁桃体炎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,重点讨论具有病种、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题,为中药治疗儿童急性咽炎和扁桃体炎临床试验设计与评价提供思路和方法。

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

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儿童急性咽炎和(或)急性扁桃体炎临床随机对照试验的设计与评价的主要方法。

本指南适用于儿童急性咽炎和(或)急性扁桃体炎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

本指南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 急性咽炎(acute pharyngitis)

指咽黏膜、黏膜下组织的急性炎症,多累及咽部淋巴组织,可单独发生,也可伴发或继发于急性鼻炎、扁桃体炎<sup>[1]</sup>。

### 3.2 急性扁桃体炎(acute tonsillitis)

指扁桃体的急性非特异性炎症,常继发于上呼吸道感染,并伴有程度不等的咽部黏膜和淋巴组织的急性炎症<sup>[1-2]</sup>。

### 3.3 奋森氏咽峡炎(vincent angina)

又称溃疡膜性咽峡炎,多表现为单侧咽痛,吞咽困难,特殊的口臭,查体可见一侧扁桃体覆盖灰色或黄色假膜,擦去后可见其下有溃疡,牙龈常见类似改变,患侧颈淋巴结有时肿大,全身症状较轻。涂片可见梭形杆菌及奋森氏螺旋体,外周血白细胞计数略有升高<sup>[1-3]</sup>。

## 4 概述

急性咽炎和急性扁桃体炎均属于上呼吸道感染范畴,为儿科常见病和多发病,临床以咽部不适、疼痛或吞咽痛为主要症状,局部表现为咽后壁淋巴滤泡充血肿胀、腭扁桃体充血<sup>[4]</sup>。一般认为,急性扁桃体炎是急性咽炎的一部分,其既可单独作为一个疾病,也可并入咽炎<sup>[5]</sup>。据报道,美国每年约730万儿童因急性咽痛就诊,其中34%为急性咽炎,17%为链球菌感染性咽痛,12%为急性扁桃体炎;越南

共调查68 120例因急性上呼吸道感染住院的儿童,其中63%、8%分别符合急性咽炎、急性扁桃体炎诊断标准<sup>[6-7]</sup>。

急性咽炎的病因,包括感染性因素(如病毒、细菌、支原体、衣原体等感染)和非感染性因素(如粉尘、烟雾、刺激性气体及机械刺激等)。其中,高达70%~95%的急性咽炎由病毒感染引起,呼吸道病毒和肠道病毒均可导致本病的发生<sup>[1,8-10]</sup>。急性扁桃体炎的主要病因为A组 $\beta$ 溶血性链球菌。其他病原微生物如非溶血性链球菌、葡萄球菌、肺炎双球菌、流感杆菌及腺病毒、鼻病毒、单纯疱疹病毒等也可引发,而且亦常出现细菌和病毒的混合感染。其病理分型,包括急性卡他性扁桃体炎、急性滤泡性扁桃体炎和急性隐窝性扁桃体炎,临床常将后两者统称为急性化脓性扁桃体炎<sup>[1-2]</sup>。

无论是病毒感染还是细菌感染所致,两病均呈自限性病程<sup>[11]</sup>,预后大多良好,一般在1周内可愈。但部分患儿可继发细菌性中耳炎、细菌性鼻-鼻窦炎及下呼吸道急性炎症。A组 $\beta$ 溶血性链球菌咽炎和扁桃体炎还可以引起局部化脓性和全身非化脓性并发症(如急性肾炎、风湿热)<sup>[11]</sup>。

两病的治疗均不外乎咽局部治疗和全身系统治疗。咽局部治疗包括使用具有镇痛、抗病毒、抗菌作用的喷雾剂、含片、含漱剂等;全身系统治疗,包括应用具有抗病毒、抗菌等作用的中药、化学药。有细菌感染证据者,应加用 $\beta$ 内酰胺类抗菌药物清除病灶致病菌;咽痛剧烈或高热时,可加用解热镇痛药。

中医学认为急性咽炎属于“急喉痹”范畴,急性扁桃体炎属于“急乳蛾”范畴。临床均常见外感风热、外感风寒、肺胃热盛及外寒内热等证候。近年来,多项临床随机对照试验表明,中药治疗儿童急性咽炎、扁桃体炎安全、有效<sup>[12-18]</sup>。

## 5 设计与评价技术要点

### 5.1 临床定位

以儿童急性咽炎和(或)急性扁桃体炎为适应证的中药,可分为咽局部治疗和全身系统治疗两类。其临床定位,都是主要针对咽局部症状。评价改善咽局部症状作用的试验,多定位于病毒感染所致者,也可以是细菌感染所致者;评价即时缓解咽痛症状作用的试验,一般定位于各种病原微生物所致的咽痛症状较重者。

### 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 对照** 因其病程自限,可采用安慰剂或极低剂量对照(如5%~10%推荐剂量),也可采用已上市同类中药对照,建议进行优效设计。考虑到儿童安慰剂临床试验的实施困难,可以考虑选择低剂量对照(如30%~50%推荐剂量)。若以细菌感染所致者为适应证,为保护受试者,建议采用抗生素基础治疗前提下的联合或加载试验设计<sup>[14]</sup>。

**5.2.2 随机与分层** 可以按年龄、是否细菌感染(可能)、病种等因素,做分层随机设计。

**5.2.3 盲法** 为解决偏倚,原则上应采用双盲法。若试验药与对照药的规格与使用方法等不同,可以采用双或单模拟技术。未设计盲法者,应说明理由和计划采取的偏倚控制措施。

**5.2.4 多中心** 至少3家中心同期进行。

**5.2.5 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。

### 5.3 诊断标准与辨证标准

儿童急性咽炎、急性扁桃体炎的分类及诊断标准,建议参照《实用小儿耳鼻咽喉科学》《儿童急性扁桃体炎诊疗—临床实践指南(2016)》<sup>[1-2]</sup>,也可以参照其他权威著作、诊疗指南等。

中医辨证标准,由本项目组参照《中医儿科学常见病诊疗指南·小儿乳蛾》(2012)和《中医耳鼻咽喉科常见病诊疗指南·急喉痹》(2012)制定。主要证候包括外感风寒证、外感风热证、肺胃热盛证<sup>[12-13]</sup>。

### 5.4 受试者的选择与退出

**5.4.1 受试人群与入选标准** 儿童急性咽炎和扁桃体炎均可发生在任何年龄段。考虑到咽痛(吞咽痛)评价的可操作性,3周岁以下婴幼儿一般不宜入选;14岁及以上的青少年生理上与成人相近,一般也不纳入。建议选择3~13岁患儿,作为受试人群。入选标准:(1)符合西医诊断标准和中医辨证标准及相关伦理学要求。(2)改善咽局部症状的试验,一般限制病程不超过48~72 h。可以借助改良Centor评分量表或发热性疼痛评分,以期初步快速排除A组链球菌咽炎患儿,如改良Centor评分 $\leq 2$ 分或发热性疼痛评分 $\leq 1$ 分<sup>[19-21]</sup>。(3)即时缓解咽痛的试验,一般应对吞咽痛的程度做出限定,如咽痛强度视觉模拟评分(VAS) $\geq 40$  mm<sup>[22]</sup>,或Wong-Baker面部疼痛评分量表(WBS) $\geq 4$ 分<sup>[23]</sup>,或儿童咽痛评分(CSTPT) $> 120$  mm<sup>[24]</sup>等。

**5.4.2 排除标准** 主要包括以下几点:(1)应排除由麻疹、猩红热、流感、传染性单核细胞增多症、粒细胞缺乏症、白血病、白喉、奋森氏咽峡炎等疾病引起的咽部症状或炎症。(2)改善咽局部症状的试验,若主要以病毒感染者为适应证,应排除细菌感染导致者<sup>[17-18]</sup>。一般采用限定血白细胞总数和分类、炎症标志物(如C-反应蛋白)的方法。(3)即时缓解咽痛的试验,为避免合并解热镇痛药物对疗效评价的影响,可以考虑将就诊时体温 $\geq 39$  °C者排除,并排除有热性惊厥史的患儿。(4)出现并发症(如感染性喉炎、细菌性中耳炎、急性支气管炎、肺炎等)的患儿应考虑排除。(5)试验用药物中含有金银花、薄荷、牛黄等成分,应排除葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症者。

### 5.5 给药方案

**5.5.1 用药方法** 全身系统用中药,建议以国内普遍采用的年龄分期为基础,划分用药年龄段<sup>[5]</sup>。具备条件时,也可以采用依据体质量计算用药剂量的方法。咽局部用中药,特别是即时缓解咽痛的药物,一般无需或仅需粗略划分用药年龄范围。根据药物的作用特点,可以每2~4小时用药1次。

**5.5.2 基础治疗和合并用药** 改善咽局部症状的试验,应规定试验期间不得使用抗生素、抗病毒药及同类中药。其中,以细菌感染所致者为适应证的研究,建议合理选择抗生素(首选青霉素类,或用大环内酯类、头孢菌素类替代)作为基础治疗<sup>[14,25]</sup>。

为保护受试者,试验中受试患儿腋温 $\geq 38.2$  °C时,可加用解热镇痛药,但应关注其对疗效评价的影响。即时缓解咽痛的试验,一般规定“在首次用药后的数小时内”禁用解热镇痛药物。

### 5.6 有效性评价

**5.6.1 指标评价** 儿童急性咽炎和(或)急性扁桃体炎中药临床试验的有效性指标,主要是咽局部症状(吞咽痛、咽干不适及咽、扁桃体充血水肿)及其衍生指标,包括吞咽痛和咽干不适的WBS或VAS评分或疗效,吞咽痛和咽干不适的消失时间或比例,咽部体征疗效,吞咽痛起效时间或比例,吞咽痛起效持续时间等。此外,还有单项症状疗效,中医证候计分/疗效,并发症比例,旷课比例,补救药物使用情况以及咽拭子细菌培养等均可列为评价指标<sup>[19,23-27]</sup>。

根据不同的试验目的,建议选择吞咽痛的WBS或VAS评分/疗效、吞咽痛和咽干不适消失时间或比例、吞咽痛起效时间/比例等,作为主要评价指标。

**5.6.2 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WBS、VAS等。WBS适用于评价3岁及以上患儿的咽痛的改善情况<sup>[26]</sup>。VAS适用于评价年长患儿咽痛的改善情况<sup>[24]</sup>。此外,CSTPT能够灵敏地反映3~12岁儿童的咽痛程度,也可酌情使用<sup>[28]</sup>。(2)中医证候分级量化标准:可以参照本项目组依据《中医儿科常见病诊疗指南·小儿乳蛾》(2012)、《中医耳鼻咽喉科常见病诊疗指南·急喉痹》(2012)和《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)制定的标准<sup>[12-13,29]</sup>。(3)咽局部症状疗效:咽局部症状包括吞咽痛和咽干不适(含灼热、疼痛),分别代表咽局部症状的动态和静态严重程度。其疗效评价,可基于WBS或VAS评分,分别定义吞咽痛、咽干不适的“基本消失”(如WBS或VAS评分下降至2分及以下、不影响患儿日常生活)和“有效”(如WBS或VAS评分下降 $\geq 50\%$ )。此外,也可以综合两症状评分,酌情定义咽局部症状的“基本消失”和“有效”。(4)咽痛起效:可定义为首次用药后,吞咽痛WBS评分降低 $\geq 1$ 个等级,或吞咽痛VAS评分减少 $\geq 20\text{ mm}$ <sup>[15,30]</sup>。(5)咽痛起效持续:可定义为以首次用药、吞咽痛达到起效标准为起点,以吞咽痛恢复至首次用药前为终点。(6)单项症状“有效”:可定义为单一症状下降至少1个级别。(7)中医证候“有效”:可定义为证候计分和减少 $\geq 50\%$ <sup>[31]</sup>。

## 5.7 安全性观察

根据药物组成、毒性靶器官情况,选择具有儿童针对性的安全性评价指标。

## 5.8 试验流程

两病大多为急性感染性疾病,无法设置导入期。治疗观察期,至少应设置基线、治疗结束两个访视时点,必要时可以增设1个中间访视点。评价即时缓解咽痛作用的试验,建议主要观察首次用药后30 min时点的咽痛WBS或VAS评分,并设计多个观测时点至下次用药,以评价咽痛起效持续效果。一般无需设计有效性随访期。

## 5.9 试验的质量控制

应重点做好两方面工作:(1)本病受试儿童大多来源于门诊,需要设立《受试者日志》,规定每日填写时间和填写人。研究者应督促、指导受试儿童及监护人,及时、准确、规范地评估、记录吞咽痛的WBS评分或VAS评分。(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。

## 6 说明

小儿急性病毒性咽炎和急性卡他性扁桃体炎是中药单独治疗的优势病种。小儿免疫功能发育不成熟,病毒性上呼吸道感染易于波及临近部位,两者易于同时发病,临床表现为急性咽炎和扁桃体炎,也可以表现为急性咽炎或急性扁桃体炎,其治疗和预后基本相同,可以考虑将2个病种同时在一批受试患儿中开展研究。

疱疹性咽峡炎、咽结合膜热、流行性感胃等病毒性疾病,一般具有较重的咽局部症状(吞咽痛和咽干不适),咽峡、扁桃体和咽后壁充血水肿,但同时也伴有较重的全身症状(如高热、肌肉疼痛、头痛)。预期改善咽局部症状的试验,应斟酌是否纳入这些病种;咽局部用药即时缓解咽痛症状的试验,则应考虑纳入这些病种以及细菌感染所致较重咽痛的病种(如化脓性扁桃体炎),但应关注解热镇痛类补救药物对于疼痛评价的可能影响。

**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:**李梅芳(天津中医药大学第一附属医院)、蔡秋晗(天津中医药大学第一附属医院)、马延宁(天津中医药大学)、许雅倩(天津中医药大学)。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 张亚梅, 张天宇. 实用小儿耳鼻喉科学 [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.
- [2] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻喉专业委员会. 儿童急性扁桃体炎诊疗——临床实践指南(2016年制定) [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(3): 161-164.  
China Medical Doctor's Association Pediatrician Branch Children's Otolaryngology Committee. Treatment of acute tonsillitis in children — a clinical practice guideline (2016) [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2017, 32(3): 161-164.
- [3] 阎承先. 小儿耳鼻喉科学 [M]. 第2版. 天津: 天津科技出版社, 2000.  
Yan C X. *Pediatric Otolaryngology* [M]. 2nd Ed. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2000.
- [4] 国际疾病分类第十一次修订本(ICD-11)全球诊断卫生信息标准. 急性咽炎 [EB/OL]. (2021-05)[2021-12-12]. <https://icd11.pumch.cn/Browse/Linearization?releaseId=2021-05&databaseEdition=1&hash=1642573711369>.  
ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Acute Pharyngitis [EB/OL]. (2021-05) [2021-12-12]. <https://icd11.pumch.cn/Browse/Linearization?releaseId=2021-05&databaseEdition=1&hash=1642573711369>.
- [5] 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 Textbook of Pediatrics* [M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [6] Linder J A, Bates D W, Lee G M, et al. Antibiotic treatment of children with sore throat [J]. *JAMA*, 2005, 294(18): 2315-2322.
- [7] Ho N T, Thompson C, Nhan L N T, et al. Retrospective analysis assessing the spatial and temporal distribution of paediatric acute respiratory tract infections in Ho Chi Minh City, Vietnam [J]. *BMJ*, 2018, 8(1): e016394.
- [8] Fleisher G R. Evaluation of sore throat in children [EB/OL]. (2022-05-20) [2022-05-25]. [https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/evaluation-of-sore-throat-in-children?search=%E5%92%BD%E7%97%9B&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/evaluation-of-sore-throat-in-children?search=%E5%92%BD%E7%97%9B&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2).
- [9] Gilbey P, Livshits L, Sharabi-Nov A, et al. Probiotics in addition to antibiotics for the treatment of acute tonsillitis: A randomized, placebo-controlled study [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(5): 1011-1015.
- [10] Roggen I, Berlaer G V, Gordts F, et al. Acute sore throat in children at the emergency department: Best medical practice? [J]. *Eur J Emerg Med*, 2015, 22(5): 343-347.
- [11] Shulman S T, Bisno A L, Clegg H W, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): e86-e102.
- [12] 中华中医药学会. 中医耳鼻喉科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.  
China Association of Chinese Medicine. *Guidelines for Diagnosis and Treatment of Common Diseases of Otolaryngology in Traditional Chinese Medicine* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2012.
- [13] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.  
China Association of Chinese Medicine. *Guidelines for Diagnosis and Treatment of Common Diseases of Pediatrics in Traditional Chinese Medicine* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2012.
- [14] 胡思源, 李新民, 钟成梁, 等. 儿童清咽解热口服液联合阿奇霉素颗粒治疗儿童急性咽炎肺胃实热证的临床效果 [J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2674-2678, 2682.  
Hu S Y, Li X M, Zhong C L, et al. Clinical efficacy of Ertong Qingyan Jiere Oral Liquid combined with azithromycin granules in treating infantile acute pharyngitis with lung-stomach excess-heat syndrome [J]. *World Chin Med*, 2017, 12(11): 2674-2678, 2682.
- [15] 杜洪喆, 胡思源, 钟成梁, 等. 蒲地蓝消炎口服液不同剂量治疗小儿急性咽-扁桃体炎肺胃实热证的多中心临床研究 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 753-759.  
Du H Z, Hu S Y, Zhong C L, et al. A multi-center clinical trial: Evaluation on effectiveness and safety of different dosages of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid in treatment of infantile acute pharyngitis-tonsillitis with lung-stomach excess-heat syndrome [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, 48(4): 753-759.
- [16] 武建婷, 胡思源, 李新民, 等. 儿童清咽解热口服液治疗儿童急性咽炎(肺胃实热证)的有效性和安全性的多中心临床评价 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1006-1011.  
Wu J T, Hu S Y, Li X M, et al. A multi-center clinical trial: Evaluation on effectiveness and safety of Ertong Qingyanjiere Oral Liquid in treatment of infantile acute

- pharyngitis with lung-stomach excess-heat syndrome [J]. *Drug Eval Res*, 2016, 39(6): 1006-1011.
- [17] 杜春雁, 马融, 胡思源, 等. 清降片治疗小儿肺胃蕴热证咽喉肿痛的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(11): 1332-1336.
- Du C Y, Ma R, Hu S Y, et al. Clinical observation of Qingjiang Tablet in treatment of lung and stomach heat syndrome in sore throat [J]. *Drugs Clin*, 2015, 30(11): 1332-1336.
- [18] 徐田华, 李新民, 胡思源, 等. 射干利咽口服液治疗儿童急性咽炎肺胃热盛证的多中心临床研究 [J]. *天津中医药*, 2014, 31(3): 138-141.
- Xu T H, Li X M, Hu S Y, et al. Multi-center clinical trial of Shegan Liyan oral liquid in treating acute infantile pharyngitis with intenseness of heat in lung and stomach [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2014, 31(3): 138-141.
- [19] Popovych V, Koshel I, Malofichuk A, et al. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years [J]. *Am J Otolaryngol*, 2019, 40(2): 265-273.
- [20] National Institute for Health and Care Excellence. Sore throat (acute): Antimicrobial prescribing NICE guideline [EB/OL]. (2018-01-26) [2021-11-26]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84>.
- [21] Sykes E A, Wu V, Beyea M M, et al. Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment [J]. *Can Fam Physician*, 2020, 66(4): 251-257.
- [22] Bitop A G. Effectiveness and tolerability of Ectoin® mouth and throat spray althaea honey (ERS09) [DB/OL]. (2019-12-18) [2021-11-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04203810?id=NCT00144274+OR+NCT02229747+OR+NCT04027322+OR+NCT00707902+OR+NCT04203810&draw=2&rank=1&load=cart>.
- [23] Ma Y N, Zhong C L, Hu S Y, et al. Evaluation on immediate analgesic efficacy and safety of Kai-Hou-Jian Spray (children's type) in treating sore throat caused by acute pharyngitis and tonsillitis in children: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2021, 22(1): 216.
- [24] Ruperto N, Carozzino L, Jamone R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians [J]. *Ital J Pediatr*, 2011, 37(1): 48.
- [25] Niland M L, Bonsu B K, Nuss K E, et al. A pilot study of 1 versus 3 days of dexamethasone as add-on therapy in children with streptococcal pharyngitis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25(6): 477-481.
- [26] Malapane E, Solomon E M, Pellow J. Efficacy of a homeopathic complex on acute viral tonsillitis [J]. *J Altern Compl Med*, 2014, 20(11): 868-873.
- [27] Berezhnoi V V, Heger M, Lehmacher W, et al. Clinical efficacy and safety of Liquid Pelargonium sidoides Preparation (EPs 7630) in children with acute non-streptococcal tonsillopharyngitis [J]. *J Compreh Pediatr*, 2016, 7(4): e42158.
- [28] Schachtel B P, Thoden W R. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1993, 53(5): 593-601.
- [29] 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 on New Drugs of Traditional Chinese Medicine (Trial)* [M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2002.
- [30] 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. *Traditional Chinese Medicine Clinical Trial Design Practice* [M]. Beijing: China Science Publishing, 2017.
- [31] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-11-03) [2021-11-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>.
- National Medical Products Administration. General principles of clinical research on new traditional Chinese medicine [EB/OL]. (2015-11-03) [2021-11-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20151103120001444.html>.

[责任编辑 李红珠]