

急性支气管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:《急性支气管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, 讨论具有急性支气管炎疾病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗急性支气管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、伦理学要求10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支气管炎的临床试验设计, 提供借鉴与参考。

关键词: 急性支气管炎; 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)02-0251-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.003

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

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 bronchitis* 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 bronchitis, 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 bronchitis 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, intervening measures, effectiveness evaluation, safety observation, trial process, quality control of the trial, ethical requirements. 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 bronchitis with traditional Chinese medicine.

Key words: acute bronchitis; Chinese medicine; clinical trials; guideline; children

《急性支气管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,于2017年6月正式立项。受中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托,

由天津中医药大学第一附属医院牵头组织国内同行专家,成立工作组,负责制定。本指南以临床价值为导向,主要是在病证结合模式下,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支气管炎临

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

床试验设计与评价提供思路和方法,供申办者或合同研究组织、研究者在中药临床试验及上市后临床有效性再评价方案设计中使用。

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

本文件提出了中药治疗儿童急性支气管炎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文件。

3.1 急性支气管炎(acute bronchitis)

又称急性气管支气管炎,由病毒、肺炎支原体或细菌,或其混合引起的支气管和(或)气管黏膜感染。婴幼儿时期发病较多、较重,常并发或继发于呼吸道其他部位的感染,并为麻疹、百日咳、伤寒和其他急性传染病的一种临床表现^[1]。

3.2 哮喘预测指数(asthma prediction index)

一种能够有效地预测3岁以内喘息儿童发展为持续性哮喘危险性的量表。即在过去1年内喘息 ≥ 4 次,具有1项主要危险因素或2项次要危险因素,即为哮喘预测指数“阳性”。主要危险因素包括:(1)父母有哮喘病史;(2)经医生诊断为特应性皮炎;(3)有吸入变应原致敏的依据。次要危险因素包括:(1)有食物变应原致敏的依据;(2)外周血嗜酸性粒细胞 $\geq 4\%$;(3)与感冒无关的喘息^[1-2]。

4 概述

急性支气管炎为儿童常见的呼吸道疾病。一年四季均可发病,以冬春季最为多见,婴幼儿发病率高。疾病初期往往以上呼吸道感染症状为主,炎症累及支气管黏膜时可出现咳嗽逐渐加剧,可伴有咳痰,肺部可闻及不固定的干湿啰音,一般无气促、发绀。本病常呈自限性,全身症状可在数天内消

失,但咳嗽、咳痰一般持续2~3周。病毒感染是最常见的病因,主要有呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒、流感病毒、副流感病毒、埃可病毒或腺病毒等,常继发细菌感染^[1,3]。即使痰液变成脓性,一般提示白细胞迁移,并非提示细菌感染。

本病可伴有喘息症状,也称喘息性支气管炎(asthmatoïd bronchitis),是一种常与过敏和感染相关的呼吸系统疾病,肺实质很少受累,但部分患儿可发展为支气管哮喘。多见于婴幼儿,好发于春冬季,以咳嗽、发热、喘息为主要临床症状。在很多呼吸系统疾病中均可伴随出现喘息性支气管炎,且病程极易迁延。有文献指出,约34%的儿童在3周岁之前出现至少1次喘息,有近50%的儿童在6岁前会出现至少1次喘息的发作^[4]。

本病没有特殊治疗,临床上可做如下处理:(1)一般治疗。即注意休息,保持呼吸道通畅,经常变换体位、多饮水,湿化气道等。(2)控制感染。本病多为病毒感染引起,抗生素不能缩短病程,无并发症时一般不主张使用抗生素,也不需要常规使用抗病毒药物。考虑有细菌感染者,可以选择合适的抗菌药物。如为支原体感染,应使用大环内酯类抗生素(如阿奇霉素)。(3)对症治疗。主要包括化痰、止咳、平喘。化痰,一般主张应用化痰药物(如氨溴索、10%氯化铵)稀释黏痰,以助于排痰,或增加气道分泌,减轻刺激性干咳;止咳,为使痰易于咳出,多不主张使用、甚至禁用中枢性镇咳剂(如可待因),但也有认为,虽然抑制咳嗽会增加化脓和分泌物浓缩的风险,但在剧烈咳嗽时,为减轻症状,审慎使用镇咳剂是合适的;平喘,对于喘息严重患儿,可吸入、口服或静脉给予平喘药物(如盐酸丙卡特罗、沙丁胺醇、糖皮质激素),也可以酌用抗过敏药物(如酮替芬、西替利嗪、地氯雷他定),以减少气道炎症性分泌和缓解支气管痉挛,但在分泌物较干时不宜使用^[1-4]。

急性支气管炎隶属于中医儿科学的“咳嗽”范畴,常见证候包括风寒袭肺证、风热犯肺证、燥邪犯肺证、痰热壅肺证、痰湿阻肺证等^[5]。近年研究显示,多种中药制剂具有止咳、化痰、平喘、抗炎、抗过敏、抗菌、抗病毒等作用,用于治疗儿童急性支气管炎已取得高级别循证证据^[6-8]。

5 设计与评价技术要点

5.1 临床定位

中药治疗儿童急性支气管炎的适应证定位,主要为病毒感染所致者。本病的治疗策略在于最大

程度地减轻症状,其目标定位,主要在改善主要症状体征或病情,或中医证候,也可以是缩短病程^[7,9-10]。

5.2 试验总体设计

5.2.1 随机与分层 大样本量临床试验建议采用区组随机法。儿童临床试验的分层因素主要是年龄,可以按照用药的年龄段或以6岁为节点,进行分层随机设计。

5.2.2 对照 为增强临床可操作性,建议采用已上市同类中药对照,并做优效设计。在采取有效措施保护受试儿童的前提下,可以采用安慰剂对照,或极低剂量对照,也可以考虑采用加载试验或联合试验设计^[11]。

5.2.3 盲法 原则上应采用双盲法。若试验药与对照药在规格、用法或外观上不尽相同,可以考虑采用双模拟技术。未设计盲法者,应说明理由或控制偏倚措施。

5.2.4 多中心 至少在3家医疗机构同期进行。

5.2.5 样本量确定 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,还要根据临床意义,确定界值(如优效界值)。同时,需要该品种或其同类品种前期临床研究数据的支持。

5.3 诊断标准与辨证标准

儿童急性支气管炎的诊断,可以参照本项目组依据《诸福棠实用儿科学》第8版和《尼尔逊儿科学》19版制定的标准^[1,3];喘息性支气管炎的诊断,可以参照《喘息性支气管炎中西医结合治疗专家共识》^[4]。

儿童急性支气管炎的中医辨证,可以参照本项目组依据《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[5]制定的标准。

5.4 受试者的选择与退出

5.4.1 受试人群与入选标准 一般以1~13岁本病患儿为主要受试人群。急性支气管炎治疗性试验,其入选标准应包括以下几点^[12-15]:(1)符合西医诊断标准和中医辨证标准。(2)入选的年龄范围,急性支气管炎适应证,必须涵盖6岁以下年龄段;喘息性支气管炎适应证,则主要考虑选择3岁以下婴幼儿。(3)根据试验药物作用特点和有效性评价需要,可以对入选病程、病情做适当的限制,如病程 ≤ 3 d,诊前24 h体温在 ≤ 38.5 °C,支气管炎严重程度评分(BSS)或小儿支气管炎严重程度评分(BSS-ped)评分 ≥ 5 分,或中度以上咳嗽、咳痰等。(4)知情同意

过程和知情同意书的签署,应符合伦理学要求。

5.4.2 排除标准 主要应排除^[10-11,16]:(1)麻疹、百日咳、流行性感冒等急性传染病,急性上呼吸道感染、化脓性扁桃体炎、急性感染性喉炎、毛细支气管炎、肺炎、肺脓肿、肺结核等呼吸道感染性疾病患儿。(2)支气管哮喘、多因素诱发的婴幼儿哮喘及哮喘预测指数阳性患儿。(3)儿童急性支气管炎多由病毒引起,可以考虑对血白细胞总数(WBC)或中性粒细胞(N)、C反应蛋白(CRP)等能够反映细菌感染的实验室指标做出限定,但应充分尊重研究者的经验判断。(4)针对诊前合并用药,可不设专门的排除标准,研究者可以根据其对有效性评价的干扰程度,决定是否排除。

5.4.3 研究者决定退出 试验中,若病程 ≥ 5 d,发热不退或新出现发热,咳嗽明显加重,常提示病情恶化或继发细菌感染,研究者应决定受试者退出研究。

5.5 干预措施

5.5.1 用药方法 儿童急性支气管炎的中药临床试验,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》^[1]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。

5.5.2 疗程 以改善主要症状体征或病情、中医证候为主的试验,疗程一般设计为5~7 d^[15,17-18]。以缩短病程为主的试验,为减少截尾数据,可设计7~14 d疗程^[19]。

5.5.3 基础治疗和合并用药 除非以细菌感染所致的急性支气管炎为适应证,均不宜选择抗生素作为基础治疗。对于有继发细菌感染征象者,研究者可决定合并应用抗生素治疗。

试验期间,原则上不得联合使用止咳、化痰、平喘类化学药,抗生素,抗病毒药及同类中药,也不得配合推拿、针灸及磁疗等物理疗法。

为保护受试儿童,若患儿发热,腋温 ≥ 38.2 °C,并有较重不适症状,可给予解热镇痛药(对乙酰氨基酚)^[16-17];咳嗽严重,影响日常生活的2岁以上患儿,可酌情使用镇咳药(如右美沙芬);显著的喘鸣,可选用 β_2 受体激动剂(如丙卡特罗)等^[20-22]。应充分考虑这些合并用药对疗效评价的影响,尤其是以改善主要症状体征或病情为主的试验。

5.6 有效性评价

5.6.1 评价指标与观测时点 若以改善病情或主

要症状体征为主要试验目的,可以选择支气管炎特异性症状体征积分(BSS或BSS-ped)^[12,15],或主要症状体征(如咳嗽、咳痰、肺部体征)评分,或以其定义的疾病有效率、单项主要症状体征有效率等^[6,23],作为主要评价指标;若以改善中医证候为主要目的,可以选择中医证候临床痊愈率、有效率作为主要评价指标^[9];若以缩短疾病病程为主要目的,则可以选择基于BSS/BSS-ped或主要症状体征定义的疾病临床痊愈率或时间^[10],或以咳嗽症状积分定义的咳嗽临床痊愈率或时间作为主要评价指标。此外,若评价药物的止咳、化痰对症治疗作用,可分别将咳嗽起效率或时间、咳痰难易度评分作为主要评价指标^[10]。

上述指标,在不作为主要指标时,均可选择作为次要指标。其他指标,如咳嗽症状积分与时间(天)的曲线下面积(AUC)^[8]、并发症(主要是细菌性肺炎)发生率和抗生素使用情况、用药顺应性评价等^[24],也常作为次要指标。

关于指标观测时点,因BSS或BSS-ped、肺部体征评分,需要医生在询问患儿及家长或肺部听诊后填写,可只在基线、中间访视点和治疗终点记录并评价^[15-16]。咳嗽、咳痰评分,一般可以在基线及治疗后每24小时由患儿及家长记录1次^[11]。

5.6.2 指标测量方法 (1)BSS和BSS-ped评分:1996年,Dome和Schuster提出BSS,之后被成功应用于评价急性支气管炎临床疗效的诸多研究中^[25]。2006年,Siegfried Lehl等根据儿童急性支气管炎特点,由BSS简化而成BSS-ped,并完成量表的内容效度评价^[15,26]。2013年,BSS的有效性被欧洲药物管理局的草药产品委员会(HMPC)所接受^[27]。(2)主要症状体征评分:①咳嗽症状积分,建议参照《咳嗽的诊断与治疗指南2015版》^[20];②咳痰难易度和痰量、气促/喘息、肺部体征,可以参照《中医证候分级量化标准》中的“主症”和“肺部体征”。(3)基于中医证候的症状和肺部体征分级量化标准:可参照本项目组根据《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)及相关文献^[5-6,24,28]制定。

5.6.3 终点指标定义和疗效评价标准 (1)疾病有效,可定义为治疗后BSS总分 ≤ 3 分和(或)较治疗前下降 ≥ 7 分^[12],或BSS-ped ≤ 3 分和(或)较治疗前下降 ≥ 4 分^[15],或主要症状体征(如咳嗽、咳痰、气促或喘息、肺部啰音)评分治疗后减少 $\geq 50\%$ ^[14]。(2)单项主要症状体征有效,可定义为咳嗽、咳痰、气促/喘息或肺部体征评分,治疗后消失或较治疗前减少

1个等级及以上^[23]。(3)中医证候临床痊愈,可定义为治疗后中医证候总积分减少 $\geq 95\%$ ^[9]。(4)中医证候有效,可定义为治疗后中医证候总积分减少 $\geq 30\%$ ^[9]。(5)疾病临床痊愈,可定义为治疗后体温正常,BSS或BSS-ped的咳嗽和(或)咳痰评分 ≤ 1 分,或主要症状体征(如咳嗽、咳痰、气促或喘息、肺部体征)积分减少 $\geq 90\%$ 或 95% ^[16]。(6)咳嗽起效,可定义为咳嗽症状积分(日间+夜间),用药后下降 ≥ 1 分^[10]。(7)咳嗽消失,可定义为治疗后咳嗽症状积分(日间+夜间) ≤ 1 分,且保持24h及以上^[10]。

5.7 安全性观察

除《中药新药临床研究一般原则》^[29]要求的临床不良事件、血尿便常规、心电图和肝肾功能等安全性指标外,还应根据处方特点、临床前毒理试验结果、适应证特点等,选择对儿童具有针对性的安全性评价指标密切观察。

5.8 试验流程

本病不宜设置导入期。治疗观察期,一般设计5~7d。以缩短病程为主的试验,可观察至7~14d。根据指标评价需要,常设计基线、中间访视、治疗观察结束3个时点。根据品种特点、试验目的和指标观察需要,考虑是否设置有效性随访;试验中若发现不良事件,应随访至恢复正常或稳定。

5.9 试验的质量控制

根据指标评价需要,结合临床实际,可以考虑设立受试者日志,每24小时记录1次症状变化。对于以BSS或BSS-ped为主要评价指标者,可考虑对研究者进行培训。

5.10 伦理学要求

儿童急性支气管炎多见于学龄前儿童,知情同意的过程应由父母或法定监护人代为决定,并签署《知情同意书》,但应注意充分尊重儿童的参加试验意愿。若入组年龄包括 ≥ 8 岁儿童,可以制定儿童版《知情同意书》,由受试儿童同时签署。

6 说明

迄今,国内外有关儿童急性支气管炎的临床研究,大多选择主要症状体征(咳嗽、咳痰、喘息和肺部体征)积分或BSS(咳嗽、咳痰、肺部啰音、咳时胸痛、呼吸困难)/BSS-ped(咳嗽、肺部啰音、呼吸困难)量表^[30]评分,或以其定义的疾病有效率、临床治愈率或时间,作为主要评价指标。因国内常用的主要症状体征积分缺乏量表学依据,本文件重点推荐国外成人儿童常用的BSS或BSS-ped量表。

引起咳、痰、喘的主要机制,包括:(1)支气管黏

膜损伤,咳嗽感受器和痛觉神经的暴露,则咳嗽、咳时胸痛。(2)纤毛功能受损,腺体分泌减少,则有痰难咯;黏膜炎症、腺体分泌增加,则痰量增多,肺部湿性啰音。(3)黏膜炎症、支气管平滑肌痉挛、气道狭窄,则呼吸困难,表现为胸闷、喘息、肺部干性啰音等。可见,咳嗽的消失即能代表黏膜损伤的修复,有痰易咯则代表着纤毛功能的恢复,对于以缩短支气管炎病程为主的试验,则可以咳嗽消失率或时间作为主要评价指标。

本病可以伴有或不伴有喘息症状。伴有喘息症状者,多发于婴幼儿时期,也称喘息性支气管炎。虽然其作为一种独立的疾病存在争议,也会混淆患儿家长对于哮喘的理解,但确有作为中药止咳平喘作用适应证的实际需要。若以“喘息性支气管炎”为目标适应证,建议临床定位在改善病情或咳、痰、喘息等主要症状体征,并排除多因素诱发的婴幼儿哮喘。

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)、胡艳(首都医科大学北京儿童医院)、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)、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)、冀晓华(中国中医科学院西苑医院)、王俊宏(北京中医药大学东直门医院)、刘建忠(湖北省中医院)、袁斌(江苏省中医院)、杨一民(厦门市中医医院)、孙丽平(长春中医药大学附属医院)、万力生(深圳市儿童医院)、何平(云南省中医医院)、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)、李瑞本(天津中医药大学第一附属医院)、成天萌(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] 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 Medical Publishing House, 2015.
- [2] 王卫平. 国家卫生健康委员会"十三五"规划教材·儿科学 [M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018.
Wang W P. *The 13th Five-Year Plan textbook of National Health Commission, Pediatrics* [M]. 9th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [3] 毛萌,桂永浩,译. 尼尔逊儿科学 [M]. 第19版. 西安:世界图书出版西安有限公司,2017.
Mao M, Gui Y H, trans. *Nelson Textbook of Pediatrics* [M]. 19th Ed. Xi'an: World Book Publishing Xi'an Co. Ltd., 2017.
- [4] 中国医疗保健国际交流促进会亚健康专业委员会中西医结合治疗学组. 喘息性支气管炎中西医结合治疗专家共识 [J]. 中西医结合研究, 2020, 12(1): 32-35.
Sub-health Professional Committee of China International Exchange and Promotion Association for Medical and Health Care Integrated Chinese and Western Medicine Treatment Group. Expert consensus on the treatment of asthmatic bronchitis with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Res Integr Tradit West Med Med*, 2020, 12(1): 32-35.
- [5] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 2012.
China Association of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of common pediatric diseases of traditional Chinese medicine [S]. 2012.
- [6] 陆权,鲍一笑,王薇,等. 金振口服液有效性和安全性的多中心、随机对照临床研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(5): 383-387.
Lu Q, Bao Y X, Wang W, et al. A prospective multicenter randomized controlled study on the efficacy and safety of Jin-Zheng Oral Solution [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2010, 25(5): 383-387.
- [7] 韩新民,王雪峰,张葆青,等. 小儿荆杏止咳颗粒治疗儿童急性支气管炎风寒化热证的随机、双盲、平行对照、多中心临床研究 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(5): 375-379.

- Han X M, Wang X F, Zhang B Q, et al. Randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-center clinical trial of Xiaoeer Jingxingzhihe Granules in the treatment of children with acute bronchitis with cold induced and fever syndrome [J]. *Chin Pediatr Integr Tradit West Med*, 2020, 12(5): 375-379.
- [8] 柳静, 黄燕, 王立波, 等. 小儿止咳糖浆治疗儿童急性支气管炎的临床研究 [J]. *中医儿科杂志*, 2017, 13(4): 33-36.
- Liu J, Huang Y, Wang L B, et al. Clinical study on the treatment of children with acute bronchitis with Xiaoeer Cough Syrup [J]. *J Pediatr Tradit Chin Med*, 2017, 13(4): 33-36.
- [9] 魏剑平, 马融, 胡思源, 等. 小儿消积止咳颗粒治疗小儿痰热咳嗽兼食积证(急性支气管炎)的多中心临床研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(6): 987-989.
- Wei J P, Ma R, HU S Y, et al. Multi-center clinical study on Xiaoeer Xiaoji Zhike Granules in the treatment of children with phlegm-heat cough and dyspeptic syndrome (acute bronchitis) [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2012, 39(6): 987-989.
- [10] 刘昆, 冀晓华, 蔡建新, 等. 小儿清肺颗粒治疗儿童急性支气管炎痰热壅肺证的多中心、双盲、随机对照研究 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(17): 1530-1535, 1546.
- Liu K, Ji X H, CAI J X, et al. A multicenter, double-blind, randomized controlled trial of Xiaoeer Qingfei Granule in the treatment of children with acute bronchitis syndrome of phlegm-heat obstructing the lung [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2020, 61(17): 1530-1535, 1546.
- [11] 郭圣璇, 胡思源, 马融, 等. 头孢呋辛酯干混悬剂加用止咳橘红颗粒治疗儿童急性支气管炎(痰热壅肺证)的随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床评价 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(12): 2256-2261.
- Guo S X, Hu S Y, Ma R, et al. Evaluation of Cefuroxime suspension combined with Zhike Juhong Granules in treatment of syndrome of phlegm-lung obstructing heat in children with acute bronchitis: A randomized, double-blind, parallel positive-drug control, multi-center clinical trial [J]. *Drug Eval Res*, 2018, 41(12): 2256-2261.
- [12] Kamin W, Maydannik V G, Malek F A, et al. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6 - 18 years old) with acute bronchitis a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study [J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(4): 537-543.
- [13] 陈珊, 郑丽霞. 小儿葫芦散联合富马酸酮替芬片治疗痰湿蕴肺型儿童喘息性支气管炎临床观察 [J]. *新中医*, 2018, 50(2): 84-87.
- Chen S, Zheng L X. Clinical observation of Xiao'er Hulu San combined with ketotifen fumarate tablets for asthmatic bronchitis in children with syndrome of phlegm-dampness accumulation in lung [J]. *New Chin Med*, 2018, 50(2): 84-87.
- [14] 胡思源, 李金惠, 唐方, 等. 清肺消炎丸治疗儿童急性支气管炎(痰热壅肺证)的临床观察 [J]. *中草药*, 2016, 47(10): 1746-1749.
- Hu S Y, Li J H, Tang F, et al. Clinical observation of Qingfei Xiaoyan Pill in treatment of lung phlegm heat syndrome in children with acute bronchitis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2016, 47(10): 1746-1749.
- [15] Kamin W, Ilyenko L I, Malek F A, et al. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: Randomized, controlled trial in children and adolescents [J]. *Pediatr Int*, 2012, 54(2): 219-226.
- [16] 李梅芳, 胡思源, 李新民, 等. 小儿白贝止咳糖浆治疗儿童急性支气管炎痰火壅肺证的临床研究 [J]. *中成药*, 2014, 36(1): 44-48.
- Li M F, Hu S Y, Li X M, et al. Xiao'er Baibei Zhike Syrup for pediatric acute bronchitis characterized as phlegm and fire congesting the lung [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2014, 36(1): 44-48.
- [17] 杜建慧, 焦曙民, 王保安, 等. 小儿清热宣肺贴膏治疗儿童急性支气管炎III期临床试验 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2017, 40(4): 59-64.
- Du J H, Jiao S M, Wang B B, et al. Phase III clinical trial of Xiaoeer Qingre-Xuanfei Plaster in the treatment of children with acute bronchitis [J]. *J Shaanxi Univ Chin Med*, 2017, 40(4): 59-64.
- [18] 郭小燕, 钟成梁, 胡思源. 小儿咳喘灵泡腾片治疗小儿咳嗽风热犯肺证(急性支气管炎)临床研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2006, 13(6): 15-16.
- Guo X Y, Zhong C L, Hu S Y. Clinical study on Kechuanling Effervescent Troche in treating cough in children for attacking on the lung by wind and heat (acute bronchitis) [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2006, 13(6): 15-16.
- [19] Matthys H, Kamin W, Funk P, et al. Pelargonium sidoides preparation (EPs®7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children [J]. *Phytomedicine*, 2006, 14(6): 69-73.
- [20] 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(2015) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(5): 323-354.
- Group Asthma, Respiratory Society, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of cough (2015) [J]. *Chin J Tuber Respir*, 2016, 39(5): 323-354.
- [21] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童喘息性疾病合理用药指南 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(19): 1460-1472.

- Respiratory Group, Pediatrics Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for rational use of asthmatic diseases in children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2018, 33(19): 1460-1472.
- [22] 陆权, 王雪峰, 陈慧中, 等. 儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识(2010年2月) [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(6): 439-443.
- Lu Q, Wang X F, Chen H Z, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of cough in children (February 2010) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2010, 25(6): 439-443.
- [23] 陈曦, 马融, 胡思源, 等. 金草口服液治疗儿童急性支气管炎痰热壅肺证的多中心临床研究 [J]. 中国药房, 2013, 24(15): 1411-1414.
- Chen X, Ma R, Hu S Y, et al. Multi-center clinical study on Jincao Oral Liquid in the treatment of phlegm-heat obstructing lung syndrome in children with acute bronchitis [J]. China Pharm, 2013, 24(15): 1411-1414.
- [24] 陆权, 张灵恩, 王莹, 等. 沐舒坦糖浆临床疗效随机对照研究 [J]. 临床儿科杂志, 2003, 21(1): 50-52.
- Lu Q, Zhang L E, Wang Y, et al. Randomized contrast trial on the therapeutical effect of oral Mucosolvan Syrup [J]. J Clin Pediatr, 2003, 21(1): 50-52.
- [25] Dome L, Schuster R. Umckaloabo - eine phytotherapeutische alternative bei akuter bronchitis im kindesalter [J]. Ärztes Nat heilverfahr, 1996, 37(3): 216-222.
- [26] Lehl S, Kardos P, Matthys H, et al. Validation of a clinical instrument for measuring the severity of acute bronchitis in children — the BSS-ped [J]. Open Respir Med, 2018, 26(12): 50-66.
- [27] European Medicines Agency. HMPC meeting report on community herbal monographs, guidelines and other activities [S]. 2013.
- [28] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 儿童急性支气管炎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(2): 8-16.
- Clinical Evaluation Group of Pediatric Branch, Chinese Association of Traditional Chinese Medicine. Technical guidelines for clinical trial design and evaluation of new traditional Chinese medicine drugs for children with acute bronchitis [J]. Drug Eval Res, 2015, 38(2): 8-16.
- [29] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-11-03)[2021-11-23]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1036/134581.html>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Traditional Chinese medicine new medicine clinical research general principles [EB/OL]. (2015-11-03)[2021-11-23]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1036/134581.html>.
- [30] Matthys H, Kamin W. Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies [J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(10): 1383-1390.

[责任编辑 李红珠]