

【临床评价】

小儿肺热咳喘口服液治疗小儿急性支气管炎(风热犯肺证)的临床综合评价

李梅芳, 胡思源*, 牛丽青, 曾 静, 杨金玉, 许 玥

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, 天津 300381

摘要: **目的** 开展小儿肺热咳喘口服液(FRKC)治疗小儿急性支气管炎(风热犯肺证)的临床综合评价,为临床合理用药和药事决策提供参考依据。**方法** 基于文献资料、相关数据平台、临床调查等信息,采用循证医学、药物经济学、临床调研等定性与定量相结合的方法,围绕安全性、有效性、经济性、适宜性、创新性、可及性6个维度,依据基于多准则决策分析构建的儿童中成药临床综合评价技术体系对FRKC进行临床综合评价。**结果** (1)安全性:FRKC在处方、非临床安全性、质量监管等方面均未体现安全性风险,临床安全性方面,尚未发现严重不良反应,一般不良反应发生率较低,程度轻且短暂。总体安全性良好且可控。(2)有效性:Meta分析显示,FRKC联合西医常规治疗对于小儿急性支气管炎的总有效率优于单用西医常规治疗;同类品种的网状Meta分析显示,FRKC在咳嗽消失时间、退热时间、啰音消失时间方面,均排名第1位。临床调研结果显示,医生和患者对FRKC治疗小儿急性支气管炎的疗效认可度较高。(3)经济性:药物经济学研究显示,与西医常规治疗相比,FRKC联合常规治疗更具有成本-效果优势。(4)适宜性:FRKC说明书内容完整、更新及时,患儿对剂型和口味可接受程度较高,运输和存储方便,可满足各年龄段整包装服药,在药物信息和药品使用方面都具有较好的适宜性。(5)创新性:FRKC为中药第四类新药,临床研究和指南、共识推荐其用于治疗流感、毛细支气管炎、病毒性肺炎、支气管肺炎、支原体肺炎、慢性咳嗽、荨麻疹等,外溢效应较好。(6)可及性:FRKC销售范围广,市场占有率高;疗程费用占家庭可支配收入比例较低,不含濒危、贵重药材,可及性和可负担性方面均较好。**结论** 综合6个维度证据,采用儿童中成药临床综合评价工具计算,FRKC的临床价值评分为75.578分,说明其治疗小儿支气管炎(风热犯肺证)临床价值较好,其评价结果可为临床合理用药与药事决策提供循证参考依据。

关键词: 小儿肺热咳喘口服液; 小儿急性支气管炎; 风热犯肺证; 临床综合评价; 多准则决策分析

中图分类号: 974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)06-1326-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.06.017

Clinical comprehensive evaluation of Xiaer Feire Kechuan Oral Liquid in treatment of acute bronchitis in children (syndrome of wind-heat invading lung)

LI Meifang, HU Siyuan, NIU Liqing, ZENG Jing, YANG Jinyu, XU Yue

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To comprehensively evaluate the clinical application value of Xiaer Feire Kechuan Oral Liquid (FRKC) in the treatment of acute bronchitis (syndrome of wind-heat invading lung), so as to provide evidence for clinical rational use and regulatory decision-making. **Method** Based on literature, relevant data platform, clinical investigation and other information, evidence-based medicine, pharmacoeconomics, clinical investigation and other qualitative and quantitative methods were adopted to focus on the six dimensions of safety, effectiveness, economy, suitability, innovation, and accessibility. According to the clinical comprehensive evaluation technology system of children's proprietary Chinese medicine based on multi-criteria decision analysis, the clinical comprehensive evaluation of FRKC was carried out. **Result** (1) Safety: FRKC does not reflect safety risks in terms of prescription, non-clinical safety, quality supervision, etc. In terms of clinical safety, no serious adverse reactions have been found,

收稿日期: 2024-01-30

基金项目: 中华中医药学会求实项目(儿科专项)“儿童中成药临床综合评价技术及示范案例研究”(2020ZX09201-008)

第一作者: 李梅芳(1987—),女,硕士研究生,研究方向为中医儿科学及中药新药临床评价。E-mail: lmf2053049@163.com

*通信作者: 胡思源(1963—),男,教授,博士生导师,研究方向为中医儿科学及中药新药临床评价。E-mail: husiyuan1963@sina.com

and the incidence of adverse reactions is generally low, the degree is mild and short. Overall safety is good and controllable. (2) Effectiveness: Meta-analysis showed that the total effective rate of FRKC combined with conventional western medicine was better than that of conventional Western medicine alone in treating acute bronchitis in children. Network meta-analysis of similar varieties showed that this product ranked first in terms of cough disappearance time, fever reduction time and rales disappearance time. The results of clinical investigation showed that doctors and patients recognized the efficacy of this product in the treatment of acute bronchitis in children. (3) Economy: Pharmacoeconomic studies showed that FRKC combined with conventional treatment has more cost-effectiveness advantages. (4) Suitability: The contents of the FRKC manual are complete and updated in a timely manner, the dosage form and taste are acceptable to children, and the transportation and storage are convenient, which can meet the whole packaging of medicine for all ages, and has good suitability in terms of drug information and drug use. (5) Innovation: FRKC is the fourth new drug of Chinese medicine. Clinical research and guidelines and consensus recommend it for the treatment of influenza, bronchiolitis, viral pneumonia, bronchopneumonia, mycoplasma pneumonia, chronic cough, urticaria, etc., with good spillover effect. (6) Accessibility: FRKC has a wide sales range and a high market share. The cost of treatment is relatively low in the proportion of household disposable income, does not contain endangered and expensive fine herbs, and has good accessibility and affordability. **Conclusion** Based on six dimensions of evidence, the clinical value score of FRKC was 75.578 points by using the clinical comprehensive evaluation tool of children's proprietary Chinese medicine. It is indicated that it has good clinical value in the treatment of pediatric bronchitis (syndrome of wind-heat invading lung), and the evaluation results can provide evidence-based reference for clinical rational drug use and drug decision-making.

Key words: Xiaoe Feire Kechuan Oral Liquid; acute bronchitis; syndrome of wind-heat invading lung; clinical comprehensive evaluation; multi-criteria decision analysis

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^[1-2],婴幼儿发病率高。临床上主要表现为咳嗽、咳痰,肺部可闻及不固定的干湿啰音,一般无气促、发绀,可伴有喘息症状。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^[3],若超过此期,咳嗽持续存在,可能有继发感染,如肺炎、肺不张或其他慢性疾病。目前,临床常采取一般治疗 and 对症治疗,包括休息、保持呼吸道通畅、湿化气道,化痰、止咳、平喘等。因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。考虑有细菌感染或支原体感染者,可以选择合适的抗菌药物。中药治疗小儿急性支气管炎有其独特优势,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、抗病毒等多靶点作用,用于治疗儿童急性支气管炎已取得高级别循证证据^[4-6]。

小儿肺热咳喘口服液(FRKC,国药准字Z10950080)是由黑龙江葵花药业股份有限公司生产的儿童专用药物,为中药第四类新药。处方由麻黄、苦杏仁、石膏、甘草、金银花、连翘、知母、黄芩、板蓝根、麦冬、鱼腥草组成,具有清热解毒、宣肺化痰之功效,主要适用于热邪犯于肺卫所致发热、汗出、微恶风寒、咳嗽、痰黄,或兼喘息、口干而渴。本研究从卫生体系角度出发,基于文献资料、相关数据平台、临床调查、药品说明书等信息,采用循证医

学、药物经济学、临床调研等定性与定量相结合的方法,对FRKC的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性展开评价,综合判断其治疗小儿急性支气管炎(风热犯肺证)的临床价值,为临床合理用药与药事决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

FRKC 6个维度的数据/证据主要来源于企业提供的内部资料、公开检索的文献资料、相关数据平台信息、临床调研问卷、药品说明书等。具体各维度对应的数据/证据来源见表1。

1.2 文献收集与评价

本研究的安全性、有效性及经济性的文献检索数据库包括中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、维普生物医学数据库(VIP)等中文数据库和PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science等英文数据库;中文检索词:“小儿肺热咳喘口服液”“咳嗽”“气管炎”;英文检索词:“Xiaoer Feire Kechuan”“XEFRKC”“bronchitis”“cough”,检索采用主题词与自由词相结合的方式;检索文献形式包括学术论文、学位论文、共识、指南等;检索时间为建库至2023年2月27日。

安全性和有效性网状Meta分析中同类品种的选择是以FRKC说明书的功能主治为检索词,在药智数据网站(<https://db.yaozh.com/>)检索上市、儿童

表1 各评价维度的数据/证据来源
Table 1 Data/evidence sources for each evaluation dimension

评价维度	主要内容	数据/证据来源
安全性	处方、非临床安全性	申报资料(公开/内部)
	临床安全性	药品说明书、临床研究、国家药品不良反应监测中心自发呈报系统(SRS)监测数据
	质量监管	药品监督管理系统数据
有效性	处方、药理学研究	申报资料(公开/内部)、上市后药理学研究
	临床有效性	基于公开可获得的数据开展的Meta分析和网状Meta分析
	标准收录	指南/专家共识
	临床认可度	临床调研
经济性	费用	社会药品服务机构数据
	临床经济性	基于公开可获得的数据开展的药物经济学研究
适宜性	药品信息	药品说明书、临床调研
	药品使用	临床调研
创新性	技术创新、外溢效应	内部资料、药品监督管理系统数据等
可及性	可负担性	国家统计局网站
	可获得性	社会药品服务机构数据、内部数据等

专用中成药,再以“药名+适应证”为检索词,系统检索相关药品的随机对照试验(RCT)文献,根据纳入排除标准筛选文献,确定进入分析的同类品种。

Meta分析和网状Meta分析纳入的RCT文献,采用Cochrane推荐的偏倚风险评估工具进行质量评价。

1.3 临床调研问卷的设计与收集

为评价FRKC有效性和适宜性,本研究采用调查问卷的方式分别对临床医生和患者开展多地区的临床调研,采用问卷星的形式实施。调查内容包括对药品有效性的认可度,剂型、口感、运输与储藏等方面的适宜性等。

1.4 评价方法、维度与指标

本研究遵循国家卫生健康委员会发布的《药品临床综合评价管理指南》(2021年试行版)^[7]中的评价流程和评价方法,选择基于多准则决策分析模型构建的儿童中成药临床综合评价指标体系(安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度,20个二级指标,52个三级指标),对FRKC进行临床综合评价。安全性和有效性维度的核心指标选择Meta分析或网状Meta分析的方法,经济性维度的核心指标选择药物经济学评价的方法,适宜性维度的核心指标选择临床调研的方法等。

1.5 临床价值综合判断

本项目中应用的儿童中成药临床综合评价工具,为本课题组采用MCDA的价值测量法建模、基于儿童中成药临床综合评价指标体系框架研制而

成。运用文献研究法、层次分析法、德尔菲法等构建了指标评价标准及指标权重,三级指标评分方法采用百分制。药品的综合价值总分用各指标评分与指标权重的乘积之和表示,满分为100分。将70分(相当于70%)认定为评价品种的临床价值较好。

1.6 质量控制

本研究的设计、实施和评价环节均进行质量控制。研究开始前,由多领域的专家和工作人员组建研究小组,共同确定整体构思、研究方案。实施环节,由2名工作人员独立检索、筛选和评价数据/证据,如有争议,请第3人审核复议;内部资料由提供者负责审核,并加盖公章以确保其准确、可靠。对各维度证据的评价,组织内部专家全面审核报告及评价结果,根据专家意见修订获得本研究结果。研究中涉及的文献检索、筛选和质量评价均按照国际标准的循证医学证据评价标准。

2 结果

2.1 安全性

2.1.1 处方 (1)饮片日用量:FRKC每1毫升相当于饮片1.77 g,根据药品说明书的药物组成和用法用量,以《中医儿科学》^[8]中各年龄段用量为标准折算每日药材用量,所有药材均未超过《中国药典》^[9]标准。

(2)药材质量:处方中所有药材均基源明确、产地固定。

(3)毒性/易成瘾药材:处方中含有小毒的苦杏仁,不含有《中国药典》、部颁标准、进口药材标准、

地方标准中记载的易成瘾药材。

(4)配伍禁忌:处方中无《中国药典》中提示的“十八反”和“十九畏”配伍禁忌。

2.1.2 非临床安全性 幼龄动物重复毒性试验:结果提示,对Wistar种大鼠分别以成人日治疗量等效剂量的12.5、25.0、50.0倍FRKC连续给药4周,未发现毒性反应(包括发育毒性和靶器官毒性等),停药2周后未见迟缓性毒性反应(内部资料)。

2.1.3 临床安全性 (1)上市前临床研究:纳入179名急性呼吸道感染的患儿,予FRKC治疗3~7d后,均未发现明显不良反应(内部资料)。

(2)上市后临床研究:系统检索到250篇FRKC的上市后临床研究,其中89篇提及安全性信息,涉及4831例受试儿童,报道272例不良反应。其主要报道的不良反应有恶心、呕吐、食欲不振、腹泻、腹痛、大便异常、心动过速、面部潮红、皮疹、皮肤瘙痒、头晕、嗜睡等,均为轻度,无严重不良反应报道。基于上市后临床研究文献的不良反应发生率为5.63%。

(3)主动监测:企业设有药品安全委员会和独立的药物警戒部门,定期撰写安全性报告,并提交管理部门审核。截止目前,未发现严重或非预期的不良反应。

(4)被动监测:国家药品不良反应监测中心自发呈报系统,2020—2022年共收集268例不良反应/事件,均于停药后好转或痊愈,无严重不良反应/事件。主要不良反应/事件表现为腹泻、恶心和皮肤过敏。

(5)同类品种比较:根据药品功能主治,结合文献检索,确定纳入网状Meta分析的同类品种有小儿清肺口服液(ETQF)、金振口服液(JZ)、清宣止咳颗粒(QXZK)、小儿肺热咳喘颗粒(FRKCG)、小儿肺热清颗粒(FRQ)。系统检索6个品种的RCT研究,ETQF的研究未提及安全性信息,因此,其他5个品种纳入安全性网状Meta分析,共纳入14个RCT^[10-23],包括1480例受试儿童,试验组的治疗措施为5种中成药中任一种联合西医常规(WM)治疗,对照组为WM治疗。安全性网状Meta分析结果显示,与单纯WM治疗相比,联合治疗方案不良反应发生率差异均无统计学意义,5种联合治疗方案间的不良反应发生率差异也均无统计学意义。根据累积排序概率图,WM+FRQ、WM+JZ、WM、WM+FRKC、WM+QXZK、WM+FRKCG的优选概率排名曲线(SUCRAR)值依次为64.8%、60.4%、

54.8%、50.4%、39%、30.6%,FRKC在中成药中排在第3位。

2.1.4 质量监管 (1)产品召回:近3年FRKC无被召回的情况。

(2)说明书增加警告:FRKC被国家药品监督管理局要求在说明书中增加警示语“对FRKC及所含成份过敏者禁用”。

(3)说明书增加不良反应:2021年9月16日,国家药品监督管理局批准FRKC修订说明书的补充申请,说明书中增加禁忌症,修订注意事项。

(4)质量抽检不合格:近3年FRKC无质量抽检不合格情况。

2.2 有效性

2.2.1 处方 处方来源:FRKC处方为著名中医专家赵心波教授的临床经验方。由经典名方麻杏石甘汤、白虎汤、银翘散化裁而成。

2.2.2 药理学研究 主要药效学研究结果提示,FRKC具有明显的镇咳、退热作用;对多种常见呼吸道病毒有明显抑制作用;可抑制病毒感染诱导的细胞炎症因子趋化因子配体5(CCL-5)、重组人趋化因子10(CXCL-10)、白细胞介素-1 α (IL-1 α)及白细胞介素-6(IL-6)的过度表达,发挥抗炎作用;对大环内酯类耐药的肺炎支原体有一定的抑制作用;还可体外抑制新型冠状病毒增殖,选择指数(SI)为9.35^[24-27]。

2.2.3 临床有效性 (1)上市前临床试验:一项以小儿肺热咳喘冲剂为对照的FRKC治疗小儿急性呼吸道感染的随机对照试验结果表明,FRKC治疗小儿急性呼吸道感染疗效优于对照药品。

(2)上市后临床研究(试验环境):纳入5项RCT研究^[10,12-13,28-29],试验组342例,对照组331例。采用RevMan5.4对纳入文献进行质量评价,所有文献在结果数据完整性和选择性报告方面均为低风险,在随机序列生成、盲法、分配隐藏和其他偏倚来源方面存在“一定风险”。有效性Meta分析结果显示,与WM相比,WM+FRKC可提高小儿急性支气管炎临床总有效率,缩短咳嗽消失时间、退热时间和啰音消失时间。文献基本特征和结果见表2、3。

(3)同类品种比较:有效性网状Meta分析中纳入31项RCT^[10-23,28-44],试验组1676例,对照组1656例。采用RevMan5.4对纳入文献进行质量评价,除1项研究使用了错误的随机方法,被评为“高风险”外,其余研究整体偏倚风险均被评为“有一定风险”。试验组的治疗措施为6种中成药中任一种联

表2 FRKC治疗小儿急性支气管炎RCT的基本特征
Table 2 Basic characteristics of RCTs of FRKC in treatment of acute bronchitis in children

纳入文献	n/例		性别/例		年龄/岁		干预措施		疗程/d	结局指标
	治疗组	对照组	男	女	治疗组	对照组	治疗组	对照组		
贺颖平 2020 ^[10]	64	68	71	61	4.0±5.1	3.7±4.7	WM+FRKC	WM	10	abce
李俊霞 2011 ^[12]	68	60	68	60	3.3	3.4	WM+FRKC	WM	3~6	abcde
韩亚平 2022 ^[13]	56	53	47	62	5.9±1.4	6.4±1.7	WM+FRKC	WM	7	abde
张迎涛 2018 ^[28]	86	85	100	71	6.18±2.11	6.19±2.13	WM+FRKC	WM	7	abcd
马丽君 2006 ^[29]	68	65	83	50	3.2	3.3	WM+FRKC	WM	3~6	abcd

a-临床总有效率;b-咳嗽消失时间;c-退热时间;d-啰音消失时间;e-不良反应。
a-clinical total effective rate; b-cough disappearance time; c-fever reduction time; d-rale disappearance time; e-adverse reactions.

表3 有效性指标的Meta分析结果
Table 3 Meta analysis results of effectiveness indicators

有效性指标	纳入研究数/个	异质性检验		效应模型	HR/RR[95%CI]	P值
		I ² 值/%	P值			
临床总有效率	5 ^[10,12-13,28-29]	0	0.86	随机	4.55[2.55,8.13]	<0.000 01
咳嗽消失时间	5 ^[10,12-13,28-29]	99	<0.000 01	随机	2.31[1.71,2.92]	<0.000 01
退热时间	4 ^[10,12,28-29]	100	<0.000 01	随机	1.29[0.38,2.21]	0.005
啰音消失时间	4 ^[12-13,28-29]	98	<0.000 01	随机	2.64[2.08,3.20]	<0.000 01

合WM治疗,对照组为WM治疗。网状Meta分析结果显示,在临床总有效率方面,WM+FRKC排名第4位,在咳嗽消失时间、退热时间和啰音消失时间方面,WM+FRKC均排名第1位。具体结果见表4。

表4 各评价指标的SUCRA值
Table 4 SUCRA values of each evaluation indicators

干预措施	临床总有 效率/%	咳嗽消失 时间/%	退热时 间/%	啰音消失 时间/%
WM	9.1	0.8	12.5	4.8
WM+FRKC	59.7	88.0	85.4	87.9
WM+ETQF	27.4	/	/	/
WM+JZ	60.9	41.8	45.8	55.1
WM+QXZK	78.2	66.3	/	65.9
WM+FRKCG	83.5	43.0	51.5	33.1
WM+FRQ	31.2	60.1	54.8	53.2

2.2.4 标准收录 (1)基本药物/医保收录:FRKC被收录于《国家基本药物目录(2018年版)》和《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》。

(2)标准/指南收录:FRKC被《中成药临床应用指南-感染疾病分册》^[45]推荐用于治疗急性气管支气管炎风热咳嗽证;被《小儿病毒性肺炎中医临床诊

疗指南(修订)》^[46]推荐用于治疗小儿病毒性肺炎痰热闭肺证。被《流行性感诊方案(2020年版)》^[47]推荐用于治疗儿童流行性感冒热毒袭肺证。

2.2.5 临床认可度 (1)医生对有效性的认可度:来自24个省份200余家医院的314位医生调研的结果显示,94.27%的医生认为FRKC治疗小儿急性支气管炎有效,主要表现在改善咳嗽症状、缩短咳嗽消失时间、改善肺功能等方面,具体结果见表5。

(2)患者对有效性的认可度:来自12个省份的105位患儿家属调研的结果显示,97.14%的家长认为FRKC有效。

2.3 经济性

2.3.1 费用 (1)日均药品费用:FRKC中标价格为每10毫升2.78元,日均药品费用为8.34~16.68元,低于上述同类品种的中位数。

(2)医保报销:FRKC属于医保乙类药物,无支付限制。

2.3.2 临床经济性 (1)经济学研究结果:对FRKC治疗小儿急性支气管炎进行成本-效果分析。比较其联合WM治疗与仅接受WM治疗的临床有效率和药品费用。成本数据来源于社会药品服务机构数据,临床疗效数据来源于上市后临床研究的有效性Meta分析结果,研究显示,FRKC联合WM治疗,较WM治疗每增加1%的临床有效率,药品费用增

表5 临床调研基本资料与结果
Table 5 Basic information and results of clinical research

基本资料		n/例	占比/%
职称	住院医师	70	22.29
	主治医师	143	45.54
	副主任医师	72	22.93
	主任医师	29	9.24
专业性质	中医	65	20.70
	西医	182	57.96
	中西医结合	67	21.34
FRKC疗效	有效	296	94.27
	一般	18	5.73
	无效	0	0
疗效体现	改善咳嗽症状	295	93.95
	缩短咳嗽消失时间	238	75.80
	改善肺功能	168	53.50
	缩短退热时间	128	40.76
	缩短干湿啰音消失的时间	112	35.67
	减少住院时间	89	28.34
	缩短血象恢复正常时间	83	26.43

加6.66元。增加的成本为FRKC的疗程费用,药品单价为每10毫升2.78元(参考米内网近1年的全国平均中标价),日均用量为45 mL(依据药品说明书和《常用低价药参考计算办法》计算得出),平均用药周期7 d。研究表明在疗效较好的情况下,所增加的成本是可以接受的,较单纯使用WM治疗有较优的经济性。具体结果见表6。

表6 FRKC与WM治疗儿童急性支气管炎的成本-效果比较

Table 6 Comparison of cost-effectiveness of FRKC with conventional WM for treatment of acute bronchitis in children

治疗方案	效果/%	增量效果 /%	增加的成本 /元	ICER/ (元/%)
WM	82.18	—	—	—
FRKC+WM	95.32	13.14	87.57	6.66

2.4 适宜性

2.4.1 药品信息 (1)说明书信息和标签的完整性:FRKC说明书和药品标签专业术语准确、内容完整规范、表述清楚、信息更新及时,符合《药品说明书和标签管理规定》和《关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知》的要求。

(2)剂型:FRKC为适宜儿童的溶液剂型。调研结果显示,84.96%家长反馈患儿易接受FRKC剂型。

(3)口味:FRKC味微苦、微甜。调研结果显示,89.52%家长反馈患儿可接受FRKC口感。

(4)药品储存和运输条件:FRKC贮藏条件为密封。

(5)药品有效期:36个月。

2.4.2 药品使用 (1)临床应用的用法用量与说明书的一致性:调研结果显示,98.73%医生在临床中无超说明书用量。

(2)临床应用的适应证与说明书的一致性:调研结果显示,70.06%医生在临床中将FRKC用于急性支气管炎风热犯肺证,还应用于急性上呼吸道感染、支气管肺炎、支原体肺炎、慢性咳嗽、毛细支气管炎等呼吸系统疾病。此外,5.73%医生应用FRKC治疗荨麻疹。

(3)用药禁忌:FRKC慎用于运动员及高血压、心脏病、糖尿病和过敏体质患儿,对FRKC所含成分过敏者禁用。

(4)便捷性:FRKC规格(每支10 mL)可满足各年龄段患儿整包装服药。调研结果提示,96.19%患者家属反馈FRKC服用便捷。

2.5 创新性

功能主治/适用人群:调研结果和文献报道均提示,FRKC除说明书的功能主治外,还可应用于荨麻疹,可明显改善斑块、减轻瘙痒症状^[48-51]。

2.6 可及性

2.6.1 可负担性 占家庭可支配收入比例:FRKC治疗小儿急性支气管炎的疗程费用为116.76元(日最高药品费用×疗程),2022年全国居民人均月可支配收入为3 073.58元,计算疗程药品费用占可支配收入的比值为3.8%。

2.6.2 可获得性 (1)药材资源的可持续性:FRKC处方中不涉及濒危、贵细药材,药材资源可持续利用。

(2)药品销售覆盖范围:FRKC在全国30个省/直辖市/自治区销售。

(3)医疗机构/药店药品配备率:企业通过调研商业公司流向,FRKC在北京市、江西省、河南省的等级医院和零售药店的配备率均在90%以上。

(4)药品生产和配送能力:FRKC最大产能每天15万盒,与九州通医药集团股份有限公司、华润医药集团有限公司等大型医药公司合作,配送范围辐

射全国,保证药品配送能力。

(5)药品市场占有率:FRKC在2022年米内网儿科止咳祛痰用中成药销售排名第8位(同功能主治且注明儿童用量的中成药共64种)。

(6)国家基本药物目录品种:FRKC被收录于《国家基本药物目录(2018年版)》。

(7)处方药:FRKC为OTC甲类药品。

2.7 临床综合评价

采用儿童中成药临床综合评价工具评价FRKC的临床综合价值。FRKC的临床价值评分为75.578分,其中,安全性维度28.148分,有效性维度为27.218分,经济性维度4.182分,适宜性维度6.08分,可及性维度8.14分,创新性维度1.81分。各维度评分占比详见图1。

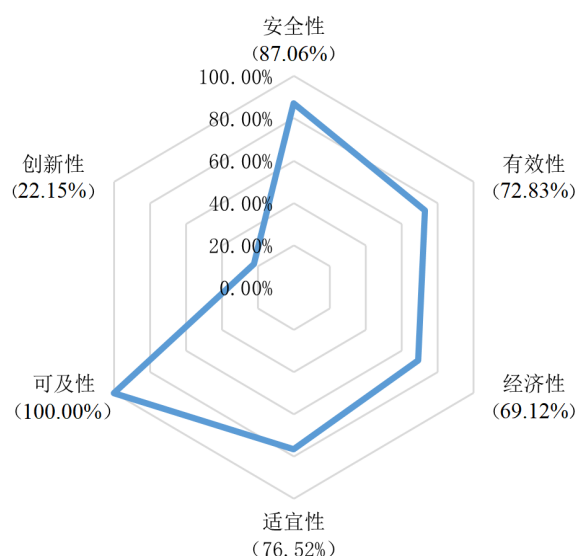


图1 FRKC临床综合价值各维度评分占比雷达图

Fig. 1 Radar chart of percentage of scores for each dimension of the clinical composite value of FRKC

3 讨论

药品临床综合评价是以人民健康为中心、以药品临床价值为导向,利用真实世界数据开展药品实际应用的评价,贯穿药品全生命周期。为保证不同实施主体高效的、同质化的开展研究,国家卫生健康委药政司组织制定了《药品临床综合评价管理指南(2021年试行版)》^[7]和儿童、肿瘤、心血管疾病3个重点领域的综合评价指南征求意见稿,提出了工作流程和评价方法^[52]。2022年,本课题组在中华中医药学会的支持下,凝聚多领域专家,构建了基于多准则决策分析模型的儿童中成药临床综合评价指标框架和儿童中成药临床综合评价工具,以丰富

国家药品临床综合评价技术体系,量化儿童中成药的临床价值,旨在为各实施主体提供方法学指导^[53]。

本研究基于FRKC现有证据展开评价,安全性方面尚未发现严重不良反应,处方、非临床研究和质量监管信息均未提示安全性风险;Meta分析和网状Meta分析结果提示,在临床有效率方面,FRKC联合应用优于WM治疗,还可缩短咳嗽消失时间、退热时间和啰音消失时间;基于Meta分析的药物经济学研究结果提示,联合治疗方案较单独WM治疗更具经济性;对医生和护士的临床调研结果显示,在药品信息和药品使用方面均有较好的适宜性;临床调研和文献报道提示,FRKC除说明书的功能主治外,还可应用于荨麻疹,并有较好疗效,有一定的外溢效应;占家庭可支配收入比值为3.8%,药材资源可持续利用,销售覆盖范围和药品配备率均较高,市场占有率在同类品种中处于领先地位,可及性较好。综上,基于多准则决策分析模型,采用儿童中成药临床综合评价工具计算FRKC治疗急性支气管炎的综合临床价值为75.578分,认为其临床价值较好,对临床合理用药和药事决策具有参考价值。

本研究存在一定的局限性:(1)尽管FRKC的临床研究较多,但质量较低,建议未来继续开展高质量的临床研究,包括RCT和真实世界研究,以深入明确疗效优势、广泛收集安全性信息;(2)FRKC为1995年批准的中药第四类新药,在临床中应用广泛,但创新性仍有欠缺,建议在提取制备工艺、包装、口感等方面应进行深入研究,提升产品的创新性;(3)建议未来更广泛获取和更新相关数据,以丰富适宜性相关证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wopker P M, Schwermer M, Sommer S, et al. Complementary and alternative medicine in the treatment of acute bronchitis in children: A systematic review [J]. Complement Ther Med, 2020, 49: 102217.
- [2] Koehler U, Hildebrandt O, Fischer P, et al. Time course of nocturnal cough and wheezing in children with acute bronchitis monitored by lung sound analysis [J]. Eur J Pediatr, 2019, 178(9): 1385-1394.
- [3] Kantar A, Chang A B, Shields M D, et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children [J]. Eur Respir J, 2017, 50(2): 1602139.

- [4] 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 Pract Pediatr, 2010, 25 (5): 383-387.
- [5] 韩新民, 王雪峰, 张葆青, 等. 小儿荆杏止咳颗粒治疗小儿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, multicenter clinical study of Xiaoer Jingxing Zhike Granules in the treatment of children with acute bronchitis with cold-induced fever syndrome [J]. Chin Pediatr Integr Tradit West Med, 2020, 12(5): 375-379.
- [6] 柳静, 黄燕, 王立波, 等. 小儿止咳糖浆治疗小儿急性支气管炎的临床研究 [J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(4): 33-37.
Liu J, Huang Y, Wang L B, et al. Clinical trial on the effect of Xiao'er Zhike Syrup in treating infantile acute bronchitis [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2017, 13(4): 33-37.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知: 国卫办药政发〔2021〕16号 [EB/OL]. (2021-07-28) [2023-12-21]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=532e20800a47415d84adf3797b0f4869>.
National Health Commission of the People's Republic of China. Circular of the General Office of the National Health and Wellness Commission on the standardization of comprehensive clinical evaluation of medicines: the National Health and Wellness Office of Pharmaceutical Affairs [2021]No. 16 [EB/OL]. (2021-07-28) [2023-12-21]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=532e20800a47415d84adf3797b0f4869>.
- [8] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
Wang S C. *Traditional Chinese Medicine Pediatrics* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2006.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [10] 贺颖平. 氨溴特罗联合小儿肺热咳喘口服液治疗急性支气管炎的疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(2): 2-3.
He Y P. Observation of treatment effectiveness of Ambrocol oral liquid and Children's lung hot cough oral liquid on children acute bronchitis [J]. Electron J Clin Med Lit, 2020, 7(2): 2-3.
- [11] 杨锦莲. 小儿肺热咳喘口服液辅助治疗急性支气管炎疗效观察 [J]. 心理医生, 2018, 24(26): 113-114.
Yang J L. Observation on the efficacy of pediatric lung-heat coughing and asthma oral solution in the adjuvant treatment of acute bronchitis [J]. Psychiatrist, 2018, 24 (26): 113-114.
- [12] 李俊霞. 小儿肺热咳喘口服液佐治支气管炎疗效观察 [J]. 医药前沿, 2011, 1(22): 250.
Li J X. Observation on the curative effect of Xiaoe Feire Kechuan oral liquid in adjuvant treatment of bronchitis [J]. J Front Med, 2011, 1(22): 250.
- [13] 韩亚平, 任加红. 小儿急性支气管炎治疗中小儿肺热咳喘口服液的治疗效果观察 [J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2022(5): 28-31.
Han Y P, Ren J H. Observations on the therapeutic effect of pediatric lung-heat cough and asthma oral solution in the treatment of pediatric acute bronchitis [J]. Chin Sci Technol J Datab- Med Health, 2022(5): 28-31.
- [14] 彭巍巍, 孙瑞, 赵洁. 金振口服液联合阿奇霉素治疗小儿急性支气管炎的效果及对血清 TNF- α 、IL-8、SOD 含量水平的影响 [J]. 四川解剖学杂志, 2019, 27(3): 34-36.
Peng W W, Sun R, Zhao J. Effect of Jinzhen oral liquid combined with azithromycin on acute bronchitis in children and its influence on serum TNF- α , IL-8 and SOD levels [J]. Sichuan J Anat, 2019, 27(3): 34-36.
- [15] 杨倩, 徐迎军, 邹洋, 等. 金振口服液联合布地奈德雾化吸入治疗小儿急性支气管炎的疗效及对肺功能和炎症指标的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(10): 1956-1959.
Yang Q, Xu Y J, Zou Y, et al. Effect of Jinzhen oral liquid combined with budesonide atomization inhalation on acute bronchitis in children and its effect on pulmonary function and inflammatory indexes [J]. Prog Mod Biomed, 2022, 22(10): 1956-1959.
- [16] 郑建琨. 金振口服液联合孟鲁司特钠治疗小儿支气管炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 537-540.
Zheng J S. Clinical study on Jinzhen Oral Liquid combined with montelukast sodium in treatment of bronchitis in children [J]. Drugs Clin, 2018, 33(3): 537-540.
- [17] 袁涛, 肖慧, 徐珊. 金振口服液联合吸入用乙酰半胱氨酸治疗痰热壅肺证小儿支气管炎的临床研究 [J]. 今日药学, 2022, 32(8): 623-626.

- Yuan T, Xiao H, Xu S. Clinical study of Jinzhen oral liquid combined with inhalation of acetylcysteine in the treatment of bronchitis in children with phlegm-heat obstructing the lung [J]. Pharm Today, 2022, 32(8): 623-626.
- [18] 张建玉, 杜光瑜, 秦小刚. 清宣止咳颗粒联合氨溴特罗口服液治疗小儿支气管炎临床疗效观察 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(11): 78-79.
- Zhang J Y, Du G Y, Qin X G. Clinical observation on Qingxuan Zhike Granule combined with ambroxol oral liquid in treating children's bronchitis [J]. J Prev Med China PLA, 2019, 37(11): 78-79.
- [19] 黄艳. 清宣止咳颗粒联合氨溴特罗口服液治疗小儿支气管炎临床疗效观察 [J]. 心电图杂志: 电子版, 2020, 9(3): 162-163.
- Huang Y. Clinical observation on Qingxuan Zhike Granule combined with ambroxol oral liquid in treating children's bronchitis [J]. J Electrocardiog Electron Ed, 2020, 9(3): 162-163.
- [20] 倪灵霞, 瞿秋兰, 光伟. 小儿肺热咳喘颗粒对急性支气管炎患儿气道炎症细胞因子水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(10): 1832-1834.
- Ni L X, Qu Q L, Guang W. Effect of Xiaoer Feire Kechuan Granule on the level of airway inflammatory cytokines in children with acute bronchitis [J]. Matern Child Health Care China, 2022, 37(10): 1832-1834.
- [21] 李仁义. 小儿肺热咳喘颗粒治疗儿童支气管炎的作用分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(37): 175.
- Li R Y. Analysis of the effect of Xiaoer feire kechuan granule in treating children's bronchitis [J]. J Clin Med Lit, 2018, 5(37): 175.
- [22] 申丹, 张明瑛. 小儿肺热清颗粒联合头孢呋辛酯治疗小儿急性支气管炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 503-506.
- Shen D, Zhang M Y. Clinical study on Xiaoer Feireqing Granules combined with cefuroxime axetil in treatment of acute bronchitis in children [J]. Drugs Clin, 2020, 35(3): 503-506.
- [23] 刘应科, 杨晔, 王秋莉, 等. 小儿肺热清颗粒治疗痰热壅肺型小儿急性支气管炎的临床观察 [J]. 中国医药, 2020, 15(8): 1245-1248.
- Liu Y K, Yang Y, Wang Q L, et al. Treatment of acute bronchitis in children with phlegm-heat obstructing pulmonary type by Xiaoerfeireqing Granule [J]. China Med, 2020, 15(8): 1245-1248.
- [24] 郭姗姗, 刘颖, 高英杰, 等. 小儿肺热咳喘口服液对甲型H1N1流感病毒感染小鼠的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 152-155.
- Guo S S, Liu Y, Gao Y J, et al. Effect of Xiaoer feire kechuan oral solution on mice infected by influenza virus A (H1N1) [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2011, 17(2): 152-155.
- [25] 郭姗姗, 刘颖, 高英杰, 等. 小儿肺热咳喘口服液防治甲型H1N1流感病毒感染免疫低下小鼠的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 172-176.
- Guo S S, Liu Y, Gao Y J, et al. Preventative and therapeutical effect of Xiaoer feire kechuan oral solution on immunocompromised mice infected by influenza virus A (H1N1) [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2010, 16(17): 172-176.
- [26] Guo S S, Bao L, Qu T G, et al. Ameliorative effects of infantile feire kechuan oral solution on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in infant mouse and rat models [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 8139040.
- [27] Wei R, Dou H W, Wang L Y, et al. *In vitro* susceptibility test of Xiao'er Feire Kechuan Oral Solution to *Mycoplasma pneumoniae* [J]. Medicine, 2019, 98(27): e16070.
- [28] 张迎涛, 张丽云. 肺热咳喘口服液治疗小儿急性支气管炎的疗效评估 [J]. 中国处方药, 2018, 16(1): 87-88.
- Zhang Y T, Zhang L Y. Evaluation of curative effect of feire kechuan oral liquid on acute bronchitis in children [J]. J China Prescr Drug, 2018, 16(1): 87-88.
- [29] 马丽君, 汪满珍. 小儿肺热咳喘口服液佐治支气管炎133例观察 [J]. 中医药临床杂志, 2006, 18(5): 464-465.
- Ma L J, Wang M Z. Observation on 133 cases of bronchitis treated with Xiaoer feire kechuan oral liquid [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2006, 18(5): 464-465.
- [30] 梁立新. 儿童清肺口服液治疗儿童急性支气管炎的临床观察 [J]. 中外医学研究, 2010, 8(17): 157.
- Liang L X. Clinical observation on children's acute bronchitis treated with children's Qingfei oral liquid [J]. Chin Foreign Med Res, 2010, 8(17): 157.
- [31] 汪超婵, 孙君璐. 金振口服液辅助治疗急性支气管炎患儿的效果 [J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(6): 28-30.
- Wang C C, Sun J L. Effect of Jinzhen oral liquid on children with acute bronchitis [J]. Inn Mong J Tradit Chin Med, 2022, 41(6): 28-30.
- [32] 赵佩林. 金振口服液辅助治疗小儿急性支气管炎的疗效观察 [J]. 母婴世界, 2019(18): 116-117.
- Zhao P L. Observation on the curative effect of Jinzhen oral liquid in adjuvant treatment of acute bronchitis in children [J]. Chin Baby, 2019(18): 116-117.
- [33] 张晓红. 金振口服液辅助治疗小儿急性支气管炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(17): 2141.
- Zhang X H. Observation on the curative effect of Jinzhen oral liquid in adjuvant treatment of acute bronchitis in

- children [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2010, 19 (17): 2141.
- [34] 李蓉. 金振口服液联合氨溴特罗治疗小儿急性支气管炎的临床研究 [J]. 临床研究, 2021, 29(2): 107-109.
- Li R. Clinical study of Jinzhen oral liquid combined with ambroxol in the treatment of acute bronchitis in children [J]. Clin Res, 2021, 29(2): 107-109.
- [35] 田桂芳. 金振口服液联合孟鲁司特钠治疗小儿支气管炎的临床疗效评价 [J]. 健康必读, 2019(7): 69.
- Tian G F. Clinical evaluation of Jinzhen oral liquid combined with montelukast sodium in the treatment of children's bronchitis [J]. Gems Health, 2019(7): 69.
- [36] 王帅, 苏文. 金振口服液联合孟鲁司特钠治疗小儿支气管炎的临床研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7 (99): 165, 180.
- Wang S, Su W. Clinical study of Jinzhen oral liquid combined with montelukast sodium in the treatment of pediatric bronchiolitis [J]. Clin Med Literat Electr J, 2020, 7(99):165,180
- [37] 王淑梅. 金振口服液治疗急性小儿支气管炎的效果观察 [J]. 中国保健营养, 2018, 28(24): 230.
- Wang S M. Effect of Jinzhen oral liquid on acute bronchitis in children [J]. China Health Care Nutr, 2018, 28(24): 230.
- [38] 裴露. 金振口服液治疗急性小儿支气管炎的效果观察 [J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2021(1): 260-261.
- Pei L. Observation on the effect of Jinzhen oral liquid in the treatment of acute pediatric bronchitis[J]. Chin Sci Technol J Datab - Med Health, 2021(1): 260-261.
- [39] 刘光磊. 金振口服液治疗小儿支气管炎的疗效观察 [J]. 中国社区医师(医学专业), 2013, 15(10): 218.
- Liu G L. Therapeutic effect of Jinzhen oral liquid on children's bronchitis [J]. Chin Community Dr, 2013, 15 (10): 218.
- [40] 舒毅芳, 牛小玲, 吴杰. 金振口服液治疗小儿支气管炎的临床疗效观察 [J]. 贵州医药, 2018, 42(1): 48-50.
- Shu Y F, Niu X L, Wu J. Clinical observation of Jinzhen oral liquid in treating children's bronchitis [J]. Guizhou Med J, 2018, 42(1): 48-50.
- [41] 罗兴兰. 清宣止咳颗粒联合氨溴特罗口服液对小儿支气管炎的疗效分析 [J]. 婚育与健康, 2022, 28(18): 163-165.
- Luo X L. Efficacy analysis of Qingxuanzhike Granules combined with ambroterol oral liquid on children with bronchitis [J]. Love Health, 2022, 28(18): 163-165.
- [42] 李秋娟. 清宣止咳颗粒联合氨溴特罗口服液治疗小儿支气管炎临床疗效观察 [J]. 益寿宝典, 2020(24): 157.
- Li Q J. Efficacy analysis of Qingxuanzhike granules combined with ambroterol oral liquid on children with bronchitis[J]. Yi Shou Bao Dian, 2020(24):157
- [43] 田华, 姚晓波. 小儿肺热咳喘颗粒联合西医常规治疗小儿风热犯肺证支气管炎临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54 (12): 151-154.
- Tian H, Yao X B. Clinical study on Xiao'er feire kechuan granules combined with routine western medicine for children with bronchitis with wind-heat invading the lung syndrome [J]. New Chin Med, 2022, 54(12): 151-154.
- [44] 周东胜. 小儿肺热清颗粒佐治儿童急性支气管炎疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(78): 142-143.
- Zhou D S. Observation on the Therapeutic Effect of Xiaoer Feireqing Granule treating Children with Acute Bronchitis [J]. World Latest Med Inf, 2020, 20(78): 142-143.
- [45] 王永炎, 晁恩祥, 王贵强. 中成药临床应用指南-感染性疾病分册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- Wang Y Y, Chao E X, Wang G Q. Guide to Clinical Application of Proprietary Chinese Medicines-Infectious Diseases [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2015.
- [46] 袁斌, 白晓红, 陈华, 等. 小儿病毒性肺炎中医临床诊疗指南(修订) [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(3): 293-300.
- Yuan B, Bai X H, Chen H, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of pediatric viral pneumonia in Chinese medicine (revision) [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2023, 39(3): 293-300.
- [47] General Office of the National Health Commission; Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine. 流行性感冒诊疗方案(2020年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2021, 11(1): 1-5.
- General Office of the National Health Commission; Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of influenza (2020 version) [J]. Chin J Viral Dis, 2021, 11 (1): 1-5.
- [48] 陈斌. 小儿肺热咳喘口服液治疗小儿荨麻疹疗效观察 [J]. 北方药学, 2015, 12(2): 43-44.
- Chen B. Observation on therapeutic effect of Xiaoer Feire Kechuan oral liquid on urticaria in children [J]. J North Pharm, 2015, 12(2): 43-44.
- [49] 李艳玲, 张佳夫. 小儿肺热咳喘口服液治疗小儿荨麻疹的临床效果 [J]. 中国民康医学, 2019, 31(15): 110-111.
- Li Y L, Zhang J F. Clinical effect of Xiaoer Feire Kechuan oral liquid on urticaria in children [J]. Med J Chin People's Health, 2019, 31(15): 110-111.
- [50] 徐霞. 浅谈小儿肺热咳喘口服液治疗小儿荨麻疹的临

- 床疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15 (95): 92.
- Xu X. Clinical efficacy of Xiaoe Feire Kechuan oral liquid in the treatment of pediatric urticaria [J]. World Latest Med Inf, 2015, 15(95): 92.
- [51] 戴梓宁. 探讨小儿肺热咳喘口服液治疗小儿荨麻疹的临床效果 [J]. 中国医疗美容, 2014, 4(5): 175.
- Dai Z N. To explore the clinical effect of Xiaoe Feire Kechuan oral liquid in treating infantile urticaria [J]. Chin Med Cosmetol, 2014, 4(5): 175.
- [52] 国家卫生健康委卫生发展研究中心. 国家药物和卫生技术综合评估中心关于发布心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南的通知 [EB/OL]. (2022-06-29) [2023-12-21]. <http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202206/c01d87a290664b01bf42a9dad769d69f.shtml>
- Health Development Research Center of the National Health and Health Commission. Notice of the National Center for Comprehensive Evaluation of Drugs and Health Technologies on the Release of Technical Guidelines for Comprehensive Clinical Evaluation of Drugs for Cardiovascular Diseases, Anti-tumors, and Children [EB/OL]. (2023-12-21) [2023-12-21]. <http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202206/c01d87a290664b01bf42a9dad769d69f.shtml>
- [53] 胡思源, 马融, 李梅芳, 等. 多维度多准则儿童中成药临床综合评价指标框架的构建 [J]. 中草药, 2024, 55(5): 1427-1435.
- Hu S Y, Ma R, Li M F, et al. Construction of multi-dimensional and multi-criteria clinical comprehensive evaluation index framework for children's Chinese patent medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55 (5): 1427-1435.

[责任编辑 袁永兵]