【临床评价】

头孢呋辛酯干混悬剂加用止咳橘红颗粒治疗小儿急性支气管炎(痰热壅肺证)的随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床评价

郭圣璇¹, 胡思源^{1*}, 马融¹, 钟成梁¹, 李新民¹, 丁樱², 向希雄³, 张皓⁴, 洪丽君⁵, 李微微⁶, 杜永刚⁷, 王丽红⁸, 谢基灵⁹, 张雅梅¹⁰, 许雅倩¹

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000
3. 湖北省中医院, 湖北 武汉 430061
4. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127
5. 牡丹江市中医医院, 黑龙江 牡丹江 157099
6. 哈尔滨市中医医院, 黑龙江 哈尔滨 150000
7. 山西省长治市人民医院, 山西 长治 046000
8. 山西省长治市妇幼保健院, 山西 长治 046000
9. 钦州市妇幼保健院, 广西 钦州 535000
10. 佳木斯市中医医院, 黑龙江 佳木斯 154000

摘要: **目的** 评价在头孢呋辛酯干混悬剂基础上应用止咳橘红颗粒治疗小儿急性支气管炎(痰热壅肺证)的病情改善作用, 探索其止咳对症治疗作用, 同时观察临床应用的安全性。**方法** 采用随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心、非劣效检验的方法。将236例受试者, 按照1:1的比例随机分为试验组和对照组。在两组均服用头孢呋辛酯干混悬剂的基础上, 其中试验组服用止咳橘红颗粒和金振口服液模拟剂, 对照组服用金振口服液和止咳橘红颗粒模拟剂。疗程5 d。以疾病疗效的总有效率为主要评价指标, 以咳嗽起效时间、中医证候疗效、单项症状及体征消失率为次要评价指标。以临床不良反应发生率为安全性评价指标。**结果** 疾病疗效总有效率, 试验组96.40%, 对照组94.55%, 经非劣效检验, 试验组不劣于对照组。次要指标, 除咳嗽起效时间外, 中医证候疗效、单项症状及体征消失率的组间比较, 差异均无统计学意义。符合方案数据集(PPS)与全分析数据集(FAS)分析结论一致。本次试验发现仅对照组报道7例次不良事件(5.98%), 其中1例经过研究者判断, 与药物的关系为“可疑”, 视为不良反应(0.85%)。**结论** 在头孢呋辛酯干混悬剂基础上, 应用止咳橘红颗粒对小儿急性支气管炎(痰热壅肺证)的病情改善作用不劣于金振口服液, 且具有更好的止咳对症治疗作用, 临床应用的安全性较好。

关键词: 止咳橘红颗粒; 小儿急性支气管炎; 痰热壅肺证; 多中心; 随机对照试验

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)12-2256-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.023

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

收稿日期: 2018-10-08

第一作者: 郭圣璇, 博士研究生在读, 主要从事中药临床评价研究。E-mail: 648709449@qq.com

*通信作者: 胡思源, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为儿童药物的临床评价研究。Tel: (022)27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

GUO Shengxuan¹, HU Siyuan¹, MA Rong¹, ZHONG Chengliang¹, LI Xinmin¹, DING Ying², XIANG Xixiong³, ZHANG Hao⁴, HONG Lijun⁵, LI Weiwei⁶, DU Yonggang⁷, WANG Lihong⁸, XIE Jiling⁹, ZHANG Yamei¹⁰, XU Yaqian¹

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
3. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China
4. Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China
5. Mudanjiang Traditional Chinese Medicine Hospital, Mudanjiang 157099, China
6. Harbin Traditional Chinese Medicine Hospital, Harbin 150000, China
7. Changzhi People's Hospital, Changzhi 046000, China
8. Maternal and Child Health Care Hospital of Changzhi, Changzhi 046000, China
9. Maternal and Child Health Care Hospital of Qin Zhou, Qin Zhou 535000, China
10. Jiamusi Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiamusi 154000, China

Abstract: Objective To evaluate the improvement of disease condition of Zhike Juhong Granules the treatment of pediatric acute bronchitis (syndrome of phlegm-heat obstructing lung) on the basis of cefuroxime dry suspension, and to explore the symptomatic treatment of cough, and to observe the safety of its clinical application. **Methods** The methods of randomized, double-blind, parallel positive-drug control, multi-center, non-inferiority test were used. A total of 236 subjects were randomly divided into experimental group and control group according to 1:1 ratio. On the basis of the Cefuroxime dry suspension, the experimental group was given Zhike Juhong Granules and the simulation of Jinzhen oral liquid, the control group was given Jinzhen Oral Liquid and the simulation of Zhike Juhong Granules. The course of treatment was 5 d. The total effective rate of disease curative effect was used as the main evaluation index, with cough effect time, Traditional Chinese Medicine (TCM) curative effect, cough symptoms integral, the disappearance of the lung's rate and the individual symptoms disappear rate for secondary evaluation index. The incidence of adverse reactions was used as the safety evaluation index. **Results** Main indicators analysis: the total effective rate of disease curative effect of treatment group and the control group was 96.40% and 94.55%, respectively. The results of non-inferiority test indicated that the efficacy of experimental group was not worse than that in the positive control group. Secondary index analysis: in addition to the time of onset of cough, there was no statistically significant difference in the efficacy of TCM syndromes, pulmonary rotations, and the disappearance rate of individual symptoms. The results of FAS and PPS were consistent. In this clinical trial, only the control group reported seven cases of adverse events (5.98%), including one case, which was judged by the researchers as "suspicious" and regarded as adverse reaction (0.85%). **Conclusion** The improvement of disease condition of Zhike Juhong Granules in the treatment of pediatric acute bronchitis (syndrome of phlegm-heat obstructing lung) on the basis of cefuroxime dry suspension is not inferior to JinZhen Oral Liquid with satisfactory safety, and it has better effect in the treatment of cough.

Key words: Zhike Juhong Granules; pediatric acute bronchitis; syndrome of phlegm-heat obstructing lung; multi-center; randomized controlled trials

急性支气管炎是成人儿童共患疾病,在儿童中发病率较高。流行病学调查显示,1年中约有6.2%的儿童不止一次罹患此病^[1],危害小儿身心健康。止咳橘红颗粒为康芝药业股份有限公司研制的一种既可用于成人、又可用于儿童的中药改剂型品种,组方来源于宋代《太平惠民和剂局方》二陈汤和明代《医学统旨》清金化痰汤化裁,治疗幼儿急性支气管炎得到比较好的疗效^[2]。为评价在头孢呋辛酯干混悬剂基础上应用止咳橘红颗粒对小儿急性支气管炎(痰热壅肺证)病情改善作用,探索其止咳对症治疗作用,并观察其临床应用的安全,由天津中医药大学第一附属医院牵头的10家医院于2016年4

月至2017年6月,开展了随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床研究,现将结果报告如下。试验前,该项目已经得到天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审查批准(TYLL2015[Y]字018)。

1 资料与方法

1.1 基本资料

采用分层随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心、非劣效检验的方法。药物分2级设盲,以中心为分层因素,采用区组随机的方法,按照1:1比例分为试验组和对照组,运用SAS软件,生成随机数字表。参考相关文献,对照药金振口服液治疗小儿急性支气管炎5d的总有效率为90%^[3]。设 $\alpha=0.05$,

$\beta=0.2$,非劣界值0.12,根据非劣效检验估算公式^[4],计算其样本量为每组78例。考虑脱落剔除因素和安全性评价的需要,本次临床试验计划入组240例受试者,试验组和对照组各120例,分别由长治市妇幼保健院、佳木斯市中医医院、哈尔滨市中医医院、河南中医学院第一附属医院、湖北省中医院、牡丹江市中医医院、钦州市妇幼保健院、长治市人民医院、上海交通大学医学院附属上海儿童医学10家医疗机构承担。

1.2 诊断标准

小儿急性支气管炎西医诊断标准参照《诸福棠实用儿科学》第8版制定^[5]。小儿咳嗽痰热壅肺证参照中华中医药学会《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)制定^[6]。

1.3 受试者选择与退出

1.3.1 纳入标准 ①符合小儿急性支气管炎西医诊断标准者;②符合痰热壅肺证中医辨证诊断标准者;③2~13岁(<14岁)的患儿;④就诊前最高体温 $<38^{\circ}\text{C}$,基线咳嗽积分 ≥ 3 分者;⑤知情同意过程符合规定,法定代理人或与受试儿童(≥ 10 岁)共同签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①重症支气管炎与肺炎早期难以鉴别者;②麻疹、百日咳、流行性感冒等急性传染病;③急性上呼吸道感染、支气管哮喘、毛细支气管炎、支气管肺炎等其他呼吸道疾病应排除;④营养不良、免疫缺陷患儿;⑤合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病;⑥对试验用药物(包括对照药或基础用药)或其成分过敏者;⑦研究者认为不宜入组者。

1.3.3 脱落标准 ①出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应停止试验者;②试验过程中,患者发生其他疾病,影响疗效和安全性判断者;③受试者依从性差(试验用药依从性 $<80\%$ 或 $>120\%$),或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者;④各种原因的中途破盲病例;⑤用药后,患儿病情加重,腋温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 或发展为支气管肺炎,应停止用药,采取有效治疗措施,该患儿完成各项实验室检查,退出试验,按治疗无效病例处理;⑥入组后发现严重违反纳入或排除标准者;⑦无论何种原因,患者及其监护人不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求而中止试验者;⑧虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访者。

1.4 治疗方案

1.4.1 试验用药 止咳橘红颗粒,6 g/袋,生产批号151101;试验药模拟剂,6 g/袋,生产批号160101;金振口服液,10 mL/支,生产批号151017;对照药模拟剂,10 mL/支,生产批号160101;头孢呋辛酯干混悬剂,0.125 g/袋,生产批号150803。以上药物均由康芝药业股份有限公司提供。

1.4.2 分组与治疗方法 在口服头孢干混悬剂的基础上,其中试验组口服止咳橘红颗粒及金振口服液的模拟剂;对照组口服金振口服液及止咳橘红颗粒的模拟剂。止咳橘红颗粒及其模拟剂的用法:2~3岁,3 g/次,3次/d;4~7岁,6 g/次,2次/d;8岁以上,6 g/次,3次/d。金振口服液及其模拟剂的用法:2~3岁,10 mL/次,2次/d;4~7岁,10 mL/次,3次/d;8岁以上,15 mL/次,3次/d。头孢呋辛酯干混悬剂的用法:2~12岁,0.125 g/次,2次/d;13岁,0.25 g/次,2次/d。疗程5 d。试验期间,不得使用止咳、化痰、平喘类西药、其他抗生素、抗病毒药及同类中药。疗程中,腋温超过 38.5°C 者,可配合使用物理降温或解热镇痛药(如布洛芬混悬液)。

1.5 评价指标

1.5.1 有效性评价指标 ①疾病疗效总有效率,②咳嗽起效时间,③中医证候疗效,基线、治疗5 d记录证候积分,④单项症状及体征消失率,均治疗5 d评价。以疾病疗效总有效率为主要疗效评价指标。

1.5.2 证候分级量化标准^[7-8] ①主症为咳嗽(日间咳嗽+夜间咳嗽)、咳痰(黏稠+难咯),共4项,分为正常、轻、中、重4个等级,赋0、1、2、3分;②次症为发热,分为正常、轻、中、重4个等级,赋0、1、2、3分。口渴、面赤、心烦、小便短赤、大便干结分为无、有2个等级,赋0、1分。③体征为肺部啰音,分为正常、轻、中、重4个等级,赋0、1、2、3分。中医证候评分不包括肺部啰音。

1.5.3 疗效评价标准 ①疾病疗效评价标准,临床痊愈:症状体征(咳嗽、咯痰、发热、肺部啰音)基本消失,疗效指数 $\geq 95\%$;显效:症状体征明显改善,95% $>$ 疗效指数 $\geq 70\%$;有效:症状体征有所改善,70% $>$ 疗效指数 $\geq 30\%$;无效:症状体征无改善或加重,疗效指数 $<30\%$ 。疾病总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数。②咳嗽的起效时间:指服药后咳嗽评分下降1分所需要的天数(每24 h评价)。③中医证候疗效评定标准,采用尼莫地平法。痊愈率=(痊愈+显效)/例数。

1.5.4 安全性评价 安全性指标:①不良事件/反应发生率,用药后随时观察;②一般体检项目,包括体温、心率、呼吸、血压等。③血常规、尿常规、心电图和肝功能、肾功能。以临床不良反应发生率为主要安全性评价指标。药物的临床不良事件与试验药物因果关系判断采用卫生部1994年标准^[9]。

1.6 统计方法

用SAS 9.2软件进行统计分析。定量数据的组间比较采用t检验或Wilcoxon秩和检验,并描述其例数、均值、标准差等。定性数据的组间比较采用 χ^2 检验、Fisher精确概率法;若考虑到中心或其他因素的影响,采用CMH χ^2 检验。时序资料的组间比较采用Log-rank检验。组间整体比较检验水准为0.05。

2 结果

2.1 入组情况及基线可比性分析

本次共入选受试者236例,其中试验组脱落9例、对照组脱落6例。最终208例患者进入符合方案数据集(PPS),221例患者进入全分析数据集(FAS),231例患者进入安全性数据集(SS)。全部病例均签署知情同意书。

全部进入FAS总体的患者,其人口学资料(年龄、身高、体质量、年龄段、性别)、疾病相关情况(病程、家族史、既往病史、药物过敏史、合并疾病、诊前合并用药情况)与体格检查及其他阳性体征的组间比较差异均无统计学意义。基线疗效相关性指标的组间比较差异均无统计学意义。FAS、PPS分析结论一致。两组基线数据结果无统计学差异,显示基线均衡具可比性。FAS分析结论见表1。

表1 基线资料比较(FAS)

Table 1 Comparison on baseline information between two groups (FAS)

组别	性别/例 (男/女)	年龄段/例			平均年龄/岁	体质量/kg	身高/cm	病程/h
		2~3岁	4~7岁	8~13岁				
对照	58/52	35	58	17	4.87±2.30	21.17±7.80	111.96±18.24	46.76±21.21
试验	62/49	38	53	20	5.13±2.56	22.61±10.09	113.98±19.60	44.87±21.32
统计量	$\chi^2=0.218$		$z=0.04$		$t=0.772$	$t=1.186$	$t=0.793$	$t=0.661$
P值	0.641		0.967		0.440	0.239	0.429	0.510

2.2 疾病疗效的总有效率

疗后疾病疗效的FAS分析中,试验组总有效率为96.40%,对照组为94.55%,经校正中心效应的CMH χ^2 检验,组间差异无统计学意义(CMH $\chi^2=0.423, P=0.512$)。但以对照组为参比组,进行单侧非劣效性检验($\alpha=0.025$),试验组-阳性对照组总有效率差值的95%可信区间(95%CI),FAS分析为1.85%(-3.63%, 7.33%),在非劣界值 $\delta=12%$ 情况下,非劣检验成立,说明试验组疾病疗效不劣于对照组,PPS和FAS分析结论一致,FAS结果见表2。

表2 疾病疗效的组间比较(FAS)

Table 2 Comparison on disease curative effect between two groups(FAS)

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	110	32	56	16	6	94.55
试验	111	32	59	16	4	96.40

2.3 治疗咳嗽的起效时间

疗后两组咳嗽起效时间的FAS分析,试验组中位时间为2d、对照组的为3d,试验组<对照组,经

Log-Rank检验,组间比较差异有统计学意义(Logrank- $\chi^2=5.415, P=0.020$),且FAS、PPS分析结论一致。

2.4 中医证候疗效

疗后中医证候疗效的FAS分析中,试验组的愈显率为81.08%,对照组的愈显率为79.09%。两组差异无统计学意义(CMH $\chi^2=0.152, P=0.696$),且FAS、PPS分析结论一致。FAS结果见表3。

表3 中医证候疗效的组间比较(FAS)

Table 3 Comparison on TCM of syndrome between two groups(FAS)

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	愈显率/%
对照	110	42	45	18	5	79.09
试验	111	54	36	17	4	81.08

2.5 单项症状及体征的消失率

疗后单项症状咳嗽、痰黏稠、痰难咯、发热、口渴、面赤、心烦、小便短赤、大便干结及肺部啰音的组间比较,差异均无统计学意义,且FAS、PPS分析结论一致。FAS结果见表4。

表4 单项症状及体征消失率的组间比较(FAS)

Table 4 Comparison on disappearance of individual symptoms and signs(FAS)

组别	咳嗽					痰黏稠				
	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P值	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P值
对照	110	78	77	$\chi^2=0.002$	0.965	110	88	22	$\chi^2=0.862$	0.353
试验	111	33	33			111	83	28		
组别	痰难咯					发热				
	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P值	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P值
对照	103	80	23	$\chi^2=0.302$	0.583	32	31	1	Fisher	1.000
试验	104	84	20			32	31	1		
组别	口渴					面赤				
	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P值	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P值
对照	94	81	13	$\chi^2=0.585$	0.445	61	58	3	Fisher	1.000
试验	95	78	17			74	70	4		
组别	心烦					小便短赤				
	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P值	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P值
对照	79	69	10	$\chi^2=0.025$	0.875	84	71	13	$\chi^2=1.12$	0.290
试验	74	64	10			89	80	9		
组别	大便干结					肺部啰音				
	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P值	n/例	消失/例	未消失/例	统计量	P值
对照	80	58	22	$\chi^2=1.810$	0.179	110	90	20	$\chi^2=0.292$	0.589
试验	76	62	14			110	93	17		

2.6 安全性评价

本次临床试验仅报告7例不良事件,均为对照组(发生率为5.98%)。其中,3例患儿表现为尿红细胞异常,2例患儿表现为上感,1例白细胞升高,1例心电图异常。心电图异常的发生率为0.85%,经研究者判断,与药物的关系为可疑,视为不良反应。

生命体征(体温、心率、呼吸、血压)及实验室检查(血常规、尿常规、肝肾功能及心电图)的组间比较,差异均无统计学意义,实验室相关的异转率的组间比较,差异均无统计学意义。

3 讨论

急性支气管炎是儿科常见的呼吸道疾病,咳嗽为其的主要临床表现,病初以干咳为主,细菌感染常咳吐黄色黏液脓性痰。病变多为自限性,全身症状3~5 d消退,咳嗽延续7~10 d,有时迁延2~3周,部分患儿护理不当或治疗不及时,易并发肺炎、中耳炎、喉炎等^[7]。对于咳黄脓痰的急性支气管炎患者,推荐给予抗生素治疗^[8]。因此本次临床试验,选择具有广谱抗菌作用的头孢呋辛酯干混悬剂为基础用药,既符合临床用药实际,也可避免受试儿童在临床试验过程中承担过高的风险。

止咳橘红颗粒由化橘红、陈皮、法半夏、茯苓、

甘草、麦冬、知母、款冬花、瓜蒌皮、紫菀、桔梗、地黄、石膏、苦杏仁、紫苏子组成。方中化橘红、陈皮、半夏燥湿化痰为君;桔梗、苦杏仁、紫菀、苏子、款冬宣肺理气为臣以止咳;瓜蒌皮、茯苓利水以增强化痰之力;佐以生石膏、知母、麦冬、生地、甘草辛凉甘润,清热生津,使热清而不伤阴,滋阴而不生痰。全方具有清肺、化痰、止咳之功效,临床可用于痰热阻肺引起的咳嗽痰多,胸满气短,咽干喉痒者。药效学结果表明,该药具有较强的止咳、祛痰作用,较弱的抗炎作用。急性毒性和长期毒性实验,均未见明显异常改变。III期临床试验显示,其在治疗成人急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作(痰热阻肺证)中取得了较好的疗效。其口服液制剂在小儿急性支气管炎的临床试验中,也显示出较好疗效^[2]。以上结果均为其开展小儿急性支气管炎(痰热壅肺证)的临床试验,提供了充分依据。

金振口服液为国家中药保护品种,其由山羊角、黄芩、青礞石、石膏、平贝母、大黄、人工牛黄、甘草等组成,具有清热解毒,祛痰止咳之功,临床上用于治疗小儿急性支气管炎所致发热、咳嗽、咳吐黄痰、咳吐不爽、舌质红、苔黄腻,符合本次临床试验的适应症,相关临床研究表明^[3,10-11],其对小儿急性

支气管炎痰热壅肺具有很好的疗效,作为阳性药,同类可比,安全有效。

本次研究结果显示,疾病疗效的总有效率,试验组为96.40%,对照组为94.55%,非劣效检验成立,试验组不劣与对照组。咳嗽起效时间的组间比较,差异有统计学意义(试验组<对照组),提示试验组较对照组能缩短咳嗽起效时间。两组中医证候疗效、单项症状及体征的消失率的组间比较,差异均无统计学意义。试验期间,试验组未发生不良事件。综上可认为,在头孢呋辛酯干混悬剂基础上,应用止咳橘红颗粒对小儿急性支气管炎(痰热壅肺证)的病情改善作用不劣于金振口服液,且具有更好的止咳对症治疗作用,临床应用的安全性较好。

参考文献

- [1] Fleming D M, Cross K W, Barley M A. Recent changes in the prevalence of diseases presenting for health care [J]. *Bri J Gen Pract*, 2005, 55(517): 589-595.
- [2] 徐慧媛,梁晓春,郭赛珊,等.止咳橘红口服液治疗幼儿急性支气管炎的临床观察[J].*中医药研究*,1996(3):58-59.
- [3] 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.
- [4] 文世梅,陈云飞,刘华.计量资料非劣效临床试验样本量及把握度的计算与SAS程序实现[J].*中国临床药理学与治疗学*,2013,18(1):51-54.
- [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.
- [6] 中华中医药学会.中医儿科常见病诊疗指南[S].北京:中国中医药出版社,2012.
- [7] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组.小儿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):113-119.
- [8] 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.
- [9] 高东宸,张丽雅.药物不良反应监察指南[M].北京:中国医药科技出版社,1996.
- [10] 孙海军,刘光丽,高有桂,等.金振口服液治疗小儿急性支气管炎痰热内蕴证43例[J].*中医研究*,2016,29(5):12-14.
- [11] 张尹,古碧霞.金振口服液治疗急性支气管炎50例疗效观察[J].*世界最新医学信息文摘*,2016,16(60):156,163.